UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE "MEDECINE LYON-NORD"

Année 1974 - N° 274

LESIONS HISTOLOGIQUES & PARTICULES VIRALES DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES A ANTIGENE AUSTRALIA

THESE

présentée à
L'Université Claude Bernard - Lyon I -
et soutenue publiquement le 25 Septembre 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

BONNAMOUR Christian

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0021

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE "MEDECINE LYON-NORD"

Année 1974 - N° 274

LESIONS HISTOLOGIQUES & PARTICULES VIRALES DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES A ANTIGENE AUSTRALIA

THESE

présentée à
L'Université Claude Bernard - Lyon I -
et soutenue publiquement le 25 Septembre 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

BONNAMOUR Christian

né le 9 Juillet 1942 à Lyon 6°

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

- Secrétaire Général : J. RAMBAUD, Administrateur Civil

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : Grange-Blanche : Directeur : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel : Directeur : Monsieur le Professeur C. GIROD
Sud-Ouest : Directeur : Monsieur le Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord : Directeur : Monsieur le Professeur J.P. GARIN

BIOLOGIE HUMAINE
Directeur : Monsieur le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION
Directeur : Professeur Agrégé A. MORGON, Maître de Conférences

SCIENCES PHARMACEUTIQUES
Directeur : Monsieur le Professeur Maurice CARRAZ

SCIENCES ODONTOLOGIQUES
Directeur : Monsieur le Professeur Roger VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE
Directeur : Monsieur Albert MILLON, Professeur d'E.P.S.

MATHEMATIQUES
Directeur : Monsieur le Professeur Guy MAURY

PHYSIQUE
Directeur : Monsieur le Professeur Robert UZAN

CHIMIE ET BIOLOGIE
Directeur : Monsieur le Professeur Jean HUET

SCIENCES DE LA NATURE
Directeur : Monsieur le Professeur Jean BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES
Directeur : Monsieur Robert FONTANGES, Maître de Conférences

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1
Directeur : Monsieur le Professeur Bernard POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2
Directeur : Monsieur Jean GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE
Directeur : Monsieur le Professeur Joseph Henri BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE
Directeur : Monsieur le Professeur Armand SARRAZIN

MECANIQUE
Directeur : Monsieur le Professeur Jean MATHIEU

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE MEDICALE "LYON-NORD"

LESIONS HISTOLOGIQUES ET PARTICULES VIRALES DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES A ANTIGENE AUSTRALIA

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur René BRETTE - U.E.R. - "LYON-NORD"

Assesseurs : Professeur Marcel LEVRAT - U.E.R. - "GRANGE-BLANCHE"
Professeur Jacques FEROLDI - U.E.R. - "GRANGE-BLANCHE"
Professeur Roger TOURAINE - U.E.R. - "Alexis CARREL"

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Le Professeur R. BRETTE.

Au cours d'un excellent semestre passé dans son service, nous avons mesuré tout l'intérêt qu'il porte au sujet qu'il nous a fait l'honneur de nous confier. Admirant déjà ses grandes connaissances et sa rigueur intellectuelle, nous avons pu également apprécier son extrême gentillesse au cours des entretiens qu'a nécessité la réalisation de cette étude. Il nous a rassuré et conseillé avec bienveillance, stimulé parfois avec humour les jours d'incertitude et d'hésitation. Qu'il veuille bien voir dans ce travail, le témoignage de notre attachement et de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

Le Professeur M. LEVRAT

Il nous avait accueilli avec bienveillance comme stagiaire et nous avions été séduit par sa personnalité. Nous garderons le meilleur souvenir du semestre d'internat passé dans son service où il a su réunir une équipe dynamique. Nous admirons sa très grande curiosité intellectuelle, son esprit de synthèse, et son expérience immense et irremplaçable. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

Le Professeur J. FEROLDI

Il nous a guidé avec patience, mansuétude et a consacré beaucoup de temps à un travail dans lequel nous aurions été maladroit sans son aide. Nous avons profité de ses grandes connaissances dans un domaine qui lui est cher. Nous tenons à lui exprimer notre respect et notre gratitude.

Le Professeur R. TOURAINE

Au cours d'un semestre dont nous gardons le meilleur souvenir, nous avons été séduit par la sureté et la précision de ses connaissances, par sa loyauté intellectuelle, par sa capacité de travail qui font l'admiration de l'équipe qui l'entoure. Nous accueillant toujours avec gentillesse, il nous a fait l'honneur de nous accepter comme collaborateur. Nous espérons être à la hauteur de cette nouvelle tâche. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

- Monsieur le Professeur RIFFAT
- Monsieur le Docteur BLLAGNIER
- Monsieur le Professeur MARION (In mémoriam)
- Monsieur le Professeur DESPIERRES
- Monsieur le Professeur DARGENT (In mémoriam)
- Monsieur le Professeur PAPILLON
- Monsieur le Docteur POMMATAU
- Monsieur le Professeur GUINET
- Monsieur le Professeur BERTOYE

INTERNAT

Suppléant : Monsieur le Professeur DESPIERRES

- Monsieur le Professeur PLAUCHU
- Monsieur le Professeur TOURAINE
- Monsieur le Professeur NOEL
- Monsieur le Professeur BRETTE
- Monsieur le Professeur M. GIRARD
- Monsieur le Professeur Agrégé CHOLLAT
- Messieurs les Docteurs BRET, ANJOU, TRAN-MINH
- Monsieur le Professeur A. PERRIN
- Monsieur le Professeur LEVRAT
- Monsieur le Professeur LAMBERT
- Monsieur le Professeur Agrégé PALIARD
- Monsieur le Professeur Agrégé DESCOS

A BEATRICE

merveilleuse de compréhension et de patience.
Elle a su créer l'atmosphère favorable à la rédaction de ce travail qui doit aussi beaucoup à son efficacité et son dynamisme. Avec toute ma tendresse.

A MARIE-SYGNE et VIOLAINE

A MES PARENTS

Je leur doit tout. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial souvent trop discrètement exprimés.

A MES BEAUX-PARENTS

qui m'ont considéré comme un des leurs.
Nous aimons retrouver l'athmosphère culturelle qui règne dans leur foyer. Avec toute mon affection.

A toute ma famille

A mes Amis

A Philippe et Thierry. Avec mes vaeux de réussite.

— PLAN —

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS 3

CHAPITRE II : L'HEPATITE VIRALE :
L'HISTOIRE ET SES REBONDISSEMENTS 56

1/ De l'ictère à l'hépatite sérique
2/ De l'antigène Australia à l'hépatite HB Ab +

CHAPITRE III : PATHOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE 61

1 - Les lésions élémentaires 63

A) Altérations parenchymateuses
1°) Altérations parenchymateuses dégénératives et nécrotiques
2°) Les altérations parenchymateuses régénératrices

B) Altérations mésenchymateuses 66
1°) L'espace porte
2°) Le lobule hépatique

C) La stase biliaire 68
D) La sclérose 68

II - Tableaux anatomiques et classification anatomo-clinique 69

A) Tableaux histopathologiques initiaux 69
B) Formes anatomocliniques et évolutives 70
1°) Les hépatites virales bénignes
2°) Les hépatites graves
3°) Les hépatites chroniques
a/ Hépatite chronique persistante
b/ Hépatite chronique aggressive
4°) Le foie cicatriciel
5°) Les cirrhoses post-hépatitiques

CHAPITRE IV - LES PARTICULES SERIQUES 83

I - Les différents types de particules

A) Les particules sériques et les bâtonnets
B) Les grandes particules

Pages

II - Nature des particules 85

A/ Nature virale
B/ Rapports des particules entre-elles

III - Propriétés des particules d'antigène Australia 87

A/ Propriétés physico-chimiques
B/ Propriétés antigéniques
1°) Agglutination par les sérums spécifiques
2°) Déterminants antigéniques
3°) Le noyau de la particule de DANE

IV - Signification et variations 93

A/ Aspect libre ou agrégé des particules
B/ Variations morphologiques et numériques
1°) Selon la provenance du sérum
2°) Variations au cours de l'évolution
3°) Au cours des divers états pathologiques ou non.

CHAPITRE V - LOCALISATION INTRACELLULAIRE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA 98

I/ L'immunofluorescence

II/ La microscopie électronique :
Les particules intra-cellulaires

a) Les descriptions initiales
b) Rapport HB Ag et particules intra-cellulaires
c) Identité de la particule intra-cellulaire et du noyau de la particule de DANE.

CHAPITRE VI - ANTIGENE AUSTRALIA ET LESIONS HEPATIQUES 104

I - Considérations sur les conditions étiologiques
a) Le personnel hospitalier
b) Les dialysés et les transplantés
c) La transmission

II - Classification des observations 107

A/- Les critères de classification
1°) Durée d'évolution
2°) Tableau clinique et biologique
3°) Histologie

B)- Classification anatomo-clinique 109
1°) Les hépatites prolongées simples
2°) Les hépatites chroniques persistantes
3°) Les cirrhoses
4°) Hépatite aiguë grave

Pages

III - Antigène Australia dans les affections hépatiques et dans divers états pathologiques concernés par les observations 112

1°) Hépatite prolongée - Hépatite grave aiguë
2°) Hépatite chronique
3°) Cirrhose
4°) Périartérite noueuse

IV - Corrélations HB Ag et tableaux anatomo-cliniques 115

A/ L'intensité des perturbations histologiques Evolution
B/ Les sous-types d'antigène Australia
C/ HB Ag et lésions spécifiques
D/ Etat hépatique des porteurs d'HB Ag
E/ Pathogénie de l'atteinte hépatique

CHAPITRE VII - LES PARTICULES VIRALES 125

I - Matériel et Techniques 126

II - Résultats 126

1°) Aspects morphologiques
2°) Localisation et nombres
a/ particules intra-nucléaires
b/ particules intra-cytoplasmiques

3°) Commentaires 128

A/ Formes anatomo-cliniques
B/ Circonstances étiologiques
C/ Localisation

CONCLUSIONS 132

BIBLIOGRAPHIE 134

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'antigène Australia (HB Ag), une multitude de travaux ont été publiés concernant principalement deux domaines : l'immunologie et la microscopie électronique.

Ayant eu la possibilité de rassembler un groupe de trente et un malades hospitalisés pour des affections hépatiques variées et ayant l'antigène Australia dans leur sérum, il nous a semblé intéressant de rechercher si une telle association pouvait s'accompagner d'altérations histologiques particulières.

Certaines observations comportent un examen en microscope électronique pour la recherche de particules d'aspect viral. Notre travail se complètera par une étude de leur signification.

Notre intention n'est donc pas d'entreprendre une nouvelle classification anatomique ni une étude évolutive des lésions histologiques.

I - ETUDE ANALYTIQUE DES OBSERVATIONS

Les observations réunies dans cette étude proviennent pour la plupart du service du Professeur BRETTE. Six observations concernent des malades du service de néphrologie du Professeur TRAEGER pour lesquelles certaines investigations ont été réalisées dans le service précédent.

Ces malades, qui tous avaient été hospitalisés, avaient un antigène Australia positif. Tous ont subi une ou plusieurs ponctions-biopsies hépatiques.

Dans la plupart des cas, l'affection a été suivie par des dosages biologiques répétés, soit au cours de l'hospitalisation soit lors de consultations. C'est dans cette mesure que l'évolution a pu être étudiée jusqu'à son terme. Quelques observations ont malheureusement un caractère inachevé.

Par ailleurs, la surveillance biologique des malades du service de néphrologie n'a pas pu être exercée avec régularité car, il va sans dire que chez de tels malades l'affection rénale prend le pas sur l'atteinte hépatique.

La recherche de l'antigène Australia, a été pratiquée au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine (Dr TREPO) par immunodiffusion (I.D.) et électroimmunodiffusion (E.I.D.) dans tous les cas sauf un, datant d'une époque ou seule la première méthode était utilisée.

Les examens en microscope électronique ont été réalisés par le Professeur FEROLDI et le Docteur LEUNG T.K. (Laboratoire d'Anatomie Pathologique - Faculté de Médecine).

OBSERVATION N° 1

- Madame FRA.... Toussainte (Dossier n° 4641)

Cette malade de 70 ans, qui présente des antécédents de paludisme, subit en Février 1972 une intervention pour gonarthrose. Après l'intervention, Madame FRA... reçoit deux flacons de 500 cc de sang.

Elle est envoyée secondairement dans un centre de rééducation où vers la fin du mois d'Avril apparaissent : asthénie, anorexie, nausées, vomissements et arthralgies diffuses, un ictère cutanéo-muqueux est constaté vers le milieu du mois de mai et la malade est adressée dans le service.

A l'entrée, le 24 Mai 1972, l'ictère est franc. L'examen, géné par l'obésité, ne permet de percevoir ni hépato, ni splénomégalie. Néanmoins, la palpation de l'hypochondre D est douloureuse. La malade est apyrétique.

Les données biologiques sont les suivantes :

- Prothrombine : 83 %
- Bilirubine totale : 53 mg/l. - libre : 10
  conjuguée : 43
- Phosphatases alcalines : 30,2 U. KA.
- Transaminases : SGOT : 450 URF
  SGPT : 700 URF
- Fer sérique : 167 γ /100 ml
- Gamma-globulines : 25 %

La recherche de l'antigène Australia est positive par I.D. et par E.I.D.

On pratique une laparoscopie et une P.B.F. le 2 Juin 1972, un mois environ après l'apparition de l'ictère, 40 jours après l'apparition des premiers signes cliniques.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT)

Foie d'hépatite typique très clair, à surface finement irrégulière, marquée d'une glissonnite débutante discrète. Le foie est discrètement ferme, sans dureté véritable. Pas d'hépatomégalie apparente.

En conslusion, aspect d'hépatite aiguë, comme on le voit habituellement dans les étiologies virales.

EXAMEN HISTOLOGIQUE A.Q. : 13142 Pr. FEROLDI

Prélèvement hépatique où s'observent des lésions d'hépatite cytolytique. Les espaces portes sont normaux ou infiltrés de quelques lymphocytes. Les régions centro-lobulaires sont parfois entourées d'une petite zone de nécrose. Entre les deux, les travées hépatiques comportent des éléments hyperplasiques, parfois surchargés de bile, parfois de pigments, type lipofuchsine. Là encore, quelques cellules sont en cytolyse et une discrète réaction cellulaire lymphocytaire peut s'observer. En définitive, lésions d'aspect viral.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : présence de petits amas de particules, ainsi que de quelques particules isolées.

Après une élévation des transaminases jusqu'à 1640 URF (SGOT) et 1560 URF (SGPT) le 9 Juin, l'évolution clinique est favorable et les perturbations biologiques s'atténuent. La malade sort du service le 7 Juillet 1972 avec les résultats suivants :

- Bilirubine totale : 15 mg/l - conjuguée : 8
- Transaminases : SGOT : 86 URF - SGPT : 46 URF.

L'Antigène Australia est toujours présent.

Revue le 7 Août 1972 en bon état général, l'examen somatique est normal. La bilirubine totale est à 12 mg. Il persiste une discrète cytolyse (SGOT : 86 URF).

L'Antigène Australia n'est plus retrouvé.

Lors d'une nouvelle hospitalisation, deux mois plus tard, pour une affection différente, les examens biologiques sont normaux.

En CONCLUSION : Hépatite d'évolution prolongée (environ trois mois) simple avec rétrocession des signes cliniques et retour à la normale des examens biologiques et disparition de l'HBAg.

OBSERVATION N° 2

- Madame MEL.... Maria (Dossier n° 4710)

L'histoire de cette malade de 41 ans débute au commencement du mois de Juin 1972, par un tableau d'embarras gastrique fébrile, accompagné de céphalées, d'urticaire et de crampes intéressant principalement les quadriceps.

L'ictère apparaît une dizaine de jours plus tard. La malade est hospitalisée le 20 Juin. L'interrogatoire ne retrouve aucune injection parentérale, mais seulement un cas d'hépatite dans l'entourage familial trois mois auparavant. Lors de l'entrée dans le service, où l'examen est négatif, les données biologiques sont les suivantes :

- Prothrombine : 82 %
- Bilirubine totale : 46 mg - conjuguée : 34
  libre : 12
- Phosphatases alcalines : 47 U.K.A.
- Transaminases : SGOT = 600 URF
  SGPT = 1070 URF
- Fer sérique : 217 γ /100 ml
- Protéines totales : 79/1.
  Gamma-globulines : 27 % (21,33 g/1)

L'HBAg est positif par I.D. et par E.I.D.

On pratique une P.B.F. le 26 Juin 1972.

EXAMEN HISTOLOGIQUE n° AQ 13.593 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement hépatique où s'observent des lésions inflammatoires des espaces portes, avec infiltration mononuclée qui déborde les lobules et qui se retrouve dans les travées sous forme de petits infiltrats. Les travées sont assez morcelées. Il existe indiscutablement une dilatation et un oedème des sinusoïdes avec, par place, des aspects adénomateux et prolifératifs de petits hépatocytes de régénération. La stase biliaire apparaît assez modérée sur le prélèvement.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : présence de quelques particules peu nombreuses isolées, intranucléaires.

L'évolution clinique et biologique se prolonge. Après une diminution passagère, les transaminases remontent pour atteindre le 21 Juillet (plus de 45 jours après le début clinique) 1360 URF (SGOT) et 1050 (SGPT). On fait alors une cure brève de corticoïdes (méthyl-prednisolone : 40 mg I.V. par jour pendant 6 jours).

On laisse sortir la malade du service le 29 Juillet avec une bilirubine à 36 mg/l. (conjuguée : 29). SGOT : 160 URF - SGPT : 490 URF. L'HBAg est négatif par I.D., mais positif par E.I.D.

On pratique une nouvelle PBF avant le départ.

EXAMEN HISTOLOGIQUE n° AQ 14 (Pr. FEROLDI)

Les prélèvements examinés sont constitués par un parenchyme hépatique ou s'observent des lésions polymorphes avec infiltrations de cellules inflammatoires de toutes sortes : lymphocytes, polynucléaires, aussi bien au niveau des espaces portes que dans les lobules. Dans ces lobules, les cellules sont disposées en travées ou en micronodules, donnant un aspect adénomateux. Ces cellules sont tantôt claires, tantôt sombres ; elles sont parfois énormes avec des noyaux multiples. Certaines contiennent des pigments qui paraissent de nature biliaire.

La malade est revue le 8 Août. On note encore une cytolyse discrète SGOT : 95 URF - SGPT : 86 URF. L'Antigène Australia n'est plus retrouvé.

En CONCLUSION : Hépatite d'évolution prolongée simple (au moins deux mois). Signes histologiques d'hépatite commune, sans grande modification des lésions microscopiques entre les deux examens. Disparition de l'HBAg.

OBSERVATION N° 3

Monsieur PIS.... Claude (Dossier n° 1438)

Ce sujet de 24 ans, éthylique (un litre/jour + apéritifs) présente dans ses antécédents une hépatite virale ayant motivé une première hospitalisation dans le service du 14 au 28 Décembre 1968, et dont on a pu vérifier la guérison clinique, biologique et histologique.

Ce malade revient dans le service le 12 Octobre 1972 pour un ictère d'allure virale, dont les premières manifestations remontent à 15 jours : asthénie, nausées, arthralgies, avec douleurs lombaires et cervicales, prurit.

A l'entrée, l'ictère est franc. Le foie est perceptible, débordant d'un travers de doigt. La V.S. est à 10 % et le malade est apyrétique.

DONNEES BIOLOGIQUES :

- Prothrombine : 100 %
- Bilirubine totale : 64 mg °/°° - conjuguée : 55
  libre : 9
- Phosphatases alcalines : 16,6 U K A
- Transaminases : SGOT : 1180 URF
  SGPT : 2440 URF
- Fer sérique : 364 γ /100 ml.
- Protéines totales : 69 g/l.
  Gamma-globulines : 20 % = 13,8 g/l.

L'HB Ag positif par I.D. et par E.I.D.

Les perturbations biologiques s'accentuent dans un premier temps : le 18 Octobre : bilirubine totale : 93 mg °/°°
SGOT : 1280 URF - SGPT : 1560 URF.

On pratique une PBF le 13 Novembre 1972, alors que l'affection évolue depuis un mois et demi.

EXAMEN HISTOLOGIQUE n° 15.690 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement ou s'observe une discrète infiltration des espaces portes par des éléments mononucléés. Par contre, les travées hépatiques ne semblent pas très altérées. Il n'y a pas de stéatose, pas de sclérose ; pratiquement pas de lésions inflammatoires.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : présence de particules intranucléaires rares et isolées.

Le malade sort du service le 24 Novembre avec les résultats biologiques suivants :

- Bilirubine totale : 10 mg °/∞ - conjuguée : 0
  libre : 10
- Phosphatases alcalines : 10,7 U K A
- Transaminases : SGOT = 110 URF
  SGPT = 380 URF

HB Ag négatif par I.D., mais positif par E.I.D.

Revu le 16 Janvier 1973, environ trois mois après le début clinique, les examens biologiques sont normaux ; l'HB Ag n'est pas retrouvé.

En CONCLUSION : Hépatite virale prolongée avec perturbations histologiques bénignes laissant prévoir un pronostic favorable, confirmé par la normalisation des examens biologiques. Disparition de l'Antigène Australia.

OBSERVATION N° 4

Monsieur CAD.... José (Service du Pr. TRAEGER)

Ce sujet est hospitalisé pour la première fois en 1967 à l'âge de 29 ans dans le service de Néphrologie, où l'on porte le diagnostic de glomérulonéphrite subaiguë évolutive. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale et le malade est dialysé à partir de la fin de l'année 1971. En Janvier 1972, il subit une gastrotectomie de type PEAN pour ulcère hémorragique du bulbe duodénal.

Lors d'une hospitalisation en Septembre 1972, on note un subictère conjonctival. Les transaminases SGOT sont élevées : 220 URF - L'HB Ag est positif par I.D. et par E.I.D.

On pratique une PBF le 13 Octobre 1972.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 15.233 (Pr. FEROLDI)

Le prélèvement examiné comporte des espaces portes de volume normal où s'observe généralement une infiltration lymphomonocytaire pouvant mordre très discrètement sur le lobule. Cette infiltration ne s'accompagne pas d'altérations vasculaires au centre des lobules. Les veines sont généralement dilatées : le parenchyme avoisinnant présente de petites altérations d'oedème, parfois quelques cellules en cytolyse, habituellement des cellules chargées de lipofuchsine. Les travées semblent peu altérées, si ce n'est ça et là, des cellules inflammatoires dans la paroi des sinusoïdes. Les hépatocytes semblent normaux.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : rares particules isolées, intra-nucléaires.

DONNEES BIOLOGIQUES (le 23 Octobre 1972)

- Bilirubine totale : 10 mg °/∞ - conjuguée = 0
  libre = 10
- Transaminases : SGOT = 13 URF
  SGPT = 18 URF
- HB Ag positif par I.D. et E.I.D.

Lors d'un dernier examen, le malade était toujours hémodialysé, et se trouvait sur la liste des greffes.

En CONCLUSION : Hépatite virale chez un hémodialysé. Bien qu'il soit impossible d'apprécier la durée d'évolution, il semble qu'elle ait été assez brève : la normalisation des résultats biologiques ayant été obtenue environ un mois après la constatation des perturbations initiales. Néanmoins la persistance de l'antigènémie laisse planer un doute sur le devenir ultérieur.

OBSERVATION N° 5

Monsieur ASM.... Joseph (Service du Pr. TRAEGER)

Ce malade de 25 ans régulièrement surveillé pour insuffisance rénale chronique, est en hémodialyse périodique depuis le mois de Juin 1971. Il subit une transplantation rénale le 15 Novembre 1971. Une thérapeutique immunodépressive est instituée.

Monsieur ASM... est hospitalisé le 14 Février 1972. Il accuse une asthénie marquée depuis un mois ; un ictère est apparu récemment et des transaminases pratiquées en ville sont élevées.

A l'entrée, le foie est discrètement hypertrophié.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Transaminases : SGOT = 117 URF
  SGPT = 420 URF
- HB Ag positif en I.D. et en E.I.D.

On pratique une biopsie le 15 Février 1972, un mois environ après les premières manifestations cliniques.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 10.967 (Pr. FEROLDI)

Le prélèvement hépatique examiné ne présente que des altérations relativement discrètes. On y constate une fibrose centro-lobulaire autour de volumineuses veines ; mais par contre, des espaces portes sensiblement normaux.

Dans les lobules, on constate une discrète réaction cellulaire inflammatoire sous forme de cellules isolées ou groupées en petit nombre dans les travées. Pas de stéatose, pas de cellule visiblement en état de cytolyse. Il n'y a pas de surcharge pigmentaire, si ce n'est à titre tout-à-fait exceptionnel, quelques pigments qui paraissent des lipofuchsines dans de rares hépatocytes.

Il n'y a pas de sclérose notable. Dans l'ensemble, le glycogène parait assez bien conservé dans les hépatocytes.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : particules isolées, peu nombreuses intranucléaires.

L'évolution est favorable. Les transaminases atteignent un pic le 21 Mars : SGOT = 780 URF - SGPT = 1850 URF - L'HB Ag n'est plus retrouvé. Le 28 Mars 1972, trois mois après de début de l'affection, les transaminases sont revenues à des valeurs normales.

En CONCLUSION : Hépatite virale chez un transplanté soumis à un traitement immunodépresseur ayant les caractères d'une hépatite prolongée bénigne tant biologiquement qu'histologiquement, avec disparition de l'HB Ag.

OBSERVATION N° 6

Monsieur HED.... Salim (Dossier n° 5.229)

L'histoire de ce malade de 24 ans, aide-soignant dans le service de néphrologie commence au début du mois de Janvier 1973 par une baisse de l'état général (asthénie, anorexie) accompagnée de nausées et de vomissements. Une semaine plus tard apparaît un ictère qui fonce progressivement. Le malade est hospitalisé le 17 Janvier.

A l'entrée dans le service l'ictère est franc. L'asthénie est importante. Nausées et anorexie persistent : il existe par ailleurs des arthralgies.

A l'examen on note un foie discrètement hypertrophié et des adénopathies cervicales.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 85 %
- Bilirubine totale : 85 mg/l. - conjuguée : 75
  libre : 10
- Phosphatases alcalines : 20,1 U K A
- Transaminases : SGOT = 1100 URF
  SGPT = 1980 URF
  Gamma-globulines : 32 %
- l'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

Dans les jours qui suivent on assiste à une accentuation des signes biologiques : SGOT = 3480 URF - SGPT = 3380 URF le 22 Janvier. Bilirubine totale : 170 mg/l. (conjuguée : 150) le 25 Janvier.

L'HB Ag est toujours positif.

On pratique une P.B.F. le 29 Janvier 1973, après 4 semaines d'évolution.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AR 638 (Pr. FEROLDI)

Parenchyme dont les espaces portes présentent une réaction inflammatoire modérée. On constate un certain degré de fibrose centro-lobulaire. Entre les deux, les travées hépatiques sont le siège de lésions oedémateuses avec une importante stase biliaire et quelques éléments dégénératifs. L'aspect évoque une hépatite pseudo-cholostatique.

Les résultats biologiques s'améliorent secondairement. Le 5 Février 1973, après un mois d'évolution :

- Prothrombine : 100 %
- Phosphatases alcalines : 11,4 U.K.A.
- Bilirubine totale : 36 mg/l. - Conjuguée : 31
  libre : 5
- Transaminases : SGOT = 80 URF
  SGPT = 190 URF
- L'HB Ag n'est pas recherché.

Le malade sort du service le 7 Février. Il n'est plus revu par la suite.

OBSERVATION N° 7

Monsieur RIV.... Antoine (Dossier n° 4.696)

L'histoire de ce sujet de 34 ans commence le 8 Juin 1972 par la survenue de douleurs abdominales. Deux jours plus tard apparaissent nausées et vomissements. Le 12 Juin on constate un ictère. Des examens biologiques pratiqués en ville objectivent une augmentation des transaminases SGPT à 1900 URF - Phosphatases alcalines : 18 UKA - Bilirubine totale : 220 mg °/₀₀.

Hospitalisation le 26 Juin 1972. L'anamnèse permet d'apprendre que le malade a subi trois mois plus tôt une intervention pour hémorroïdes, et qu'il a, à cette occasion, reçu un flacon de sang.

A l'examen, l'ictère est franc, il existe une hépatomégalie à deux travers de doigt et des adénopathies cervicales.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 92 %
- Bilirubine totale : 50 mg °/₀₀ - conjugué : 41
  libre : 9
- Phosphatases alcalines : 35 U.K.A.
- Transaminases : SGOT = 630 URF
  SGPT = 840 URF

L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

Une laparoscopie et une P.B.F. sont pratiquées le 17 Juillet 1972, environ 40 jours après le début clinique, alors que la bilirubine totale est à 17 mg °/₀₀ et les transaminases à 189 URF (SGOT) et 300 URF (SGPT).

LAPAROSCOPIE

Foie pratiquement normal avec un aspect cependant un peu congestif, mais à surface parfaitement lisse et de consistance sensiblement normale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.931 (Pr. FEROLDI)

Les prélèvements examinés sont constitués par un parenchyme où s'observent de discrètes lésions inflammatoires, tant au niveau des espaces portes que dans les lobules hépatiques. Cette inflammation se manifeste par quelques cellules lympho-plasmocytaires ou monocytaires dans les espaces portes, qui sont par ailleurs oedémateux. Les travées sont normales avec une discrète hyperplasie kupfferienne.

L'amélioration des données biologiques se poursuit et le malade sort du service le 21 Juillet. Revu à la consultation le 24 Août 1972, l'examen est négatif. On note une reprise pondérale de 3 Kg. Les examens biologiques sont normaux. L'HB Ag n'est pas retrouvé.

En résumé, hépatite virale prolongée : guérison clinique et biologique en un peu plus de deux mois ; lésions histologiques bénignes. Disparition de l'HB Ag.

OBSERVATION N° 8

Monsieur MOP... René (Dossier n° 4.725)

Sujet de 44 ans, peintre en bâtiment, éthylique (2 l. de vin par jour), habitant dans un village ou quelques cas d'hépatites ont déjà été signalés.

Son histoire remonte à la fin du mois de Juin 1972 : apparition de myalgies, céphalées, anorexie et asthénie, puis élévation thermique à 39° , vomissements. L'ictère apparaît au début du mois de Juillet.

Le malade est hospitalisé le 10 Juillet 1972. A l'entrée, il existe un ictère franc, une hépatomégalie débordant de deux travers de doigt.

EXAMENS BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 91 %
- Bilirubine totale : 78 mg - conjuguée : 64
  libre : 14
- Phosphatases alcalines : 19,5 U.K.A.
- Transaminases : SGOT : 780 URF
  SGPT : 750 URF
- Fer sérique : 143 γ /100 ml.
- Protéines totales : 83 g/l.
  Albumines : 52 % = 43,1 g/l.
  Gamma-globulines : 22 % = 18,2 g/l.

L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

Anticorps antimuscles lisses : + ($\geqslant$ 1/10°)

C'est dans ce contexte biologique que sont pratiquées la laparoscopie et la P.B.F. le 17 Juillet 1972, après quatre semaines d'évolution environ.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT)

Foie modérément perturbé avec des lésions d'hépatite aiguë assez discrètes, coloration rouge congestif avec ça et là de petites zones plus claires à type de piqueté. La surface reste apparemment lisse. Il n'y a pas d'atrophie ni d'hypertrophie évidente. La consistance est subnormale. A la biopsie, le foie apparaît mou avec cependant une carotte peu homogène, irrégulière ayant tendance à se fragmenter.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.932 (Pr FEROLDI)

Les prélèvements hépatiques sont effectivement partiellement morcelés. On y observe une importante sclérose. Il s'agit d'une sclérose relativement peu dense, très oedémateuse, avec une réaction inflammatoire assez nette. Il existe des phénomènes dégénératifs des cellules à la limite des espaces portes.

Après avoir atteint un maximum le 24 Juillet (SGOT : 770 URF - SGPT : 1030 URF) les transaminases diminuent, pour remonter à la fin du mois de Juillet (5 semaines d'évolution).

Le malade quitte le service le 2 Août 1972 avec les résultats suivants :

- Prothrombine : 100 %
- Bilirubine totale : 50 mg - conjuguée : 41
- Transaminases : SGOT = 680 URF
  SGPT = 1020 URF

L'HB Ag est négatif en I.D. mais positif en E.I.D.

Revu à la consultation un mois plus tard, la bilirubine et les transaminases sont normales , l'HB Ag et les anticorps anti-muscles lisses ont disparu.

En CONCLUSION : hépatite virale d'évolution prolongée, avec guérison clinique et normalisation des signes biologiques, associés à des signes histologiques d'hépatite aiguë et à un début de fibrose.

OBSERVATION N° 9

Monsieur FAU... Philippe (Dossier n° 4.425)

Sujet de 19 ans, garçon de salle depuis trois mois dans le service d'hémodialyse.

L'histoire débute trois semaines auparavant par une baisse de l'état général : asthénie, anorexie, accompagnée de vomissements et de diarrhée. Myalgies et céphalées complètent le tableau.

Hospitalisé le 6 Mars 1972, l'ictère existe depuis une quinzaine de jours. L'examen objective l'existence d'adénopathies cervicales. Il n'y a ni hépato-mégalie, ni splénomégalie.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Bilirubine totale : 33 mg - conjuguée : 28
  libre : 5
- Phosphatases alcalines : 28,6 U.K.A.
- Transaminases : SGOT = 1400 URF
  SGPT = 1600 URF
- Protéines totales : 65 g/l.
  Gamma-globulines : 21,5 % = 13,97 g/l.

L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

On pratique une P.B.F. le 24 Mars (après 45 jours d'évolution environ).

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 11.934 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement hépatique volumineux où s'observent des lésions assez caractéristiques d'ictère par hépatite. Les espaces portes sont infiltrés d'éléments lymphomonocytaires. Ils sont assez bien limités. Dans les travées on constate par place un léger oedème des sinusoïdes, ça et là de petits foyers de nécrose cytolytique et exceptionnellement quelques cellules de type lymphomonocytaire.

L'amélioration clinique et biologique se poursuit. Le malade sort du service le 20 Avril 1972 avec les résultats suivants :

- Bilirubine totale : 4,5 g/l.
- Transaminases : SGOT = 45 URF
  SGPT = 67 URF

L'HB Ag est positif uniquement par E.I.D.

Revu à la consultation le 23 Mai (trois mois après le début clinique) l'examen est négatif. Les transaminases sont à 12 URF (SGOT) et 112 URF (SGPT)

En CONCLUSION : hépatite prolongée avec lésions histologiques d'hépatite commune bénigne. Disparition de l'HB Ag.

OBSERVATION N° 10

Monsieur CAM... Mamadou (Dossier n° 5.049)

Sujet de 30 ans, sans antécédent notable, en dehors d'un traumatisme crânien 12 ans auparavant. L'histoire clinique débute vers le 15 Novembre 1972 par l'apparition de douleurs abdominales, accompagnées d'arthralgies atteignant les grosses articulations, et de myalgies. Nausées et vomissements surviennent secondairement.

Des examens biologiques pratiqués en ville objectivent une V.S. à 25 % et des transaminases discrètement élevées. Le malade est hospitalisé le 4 Décembre 1972. L'examen est négatif.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 92 %
- Bilirubine totale : 31 mg/l. - conjuguée : 18
  libre : 13
- Phosphatases alcalines : 16 U.K.A.
- Transaminases : SGOT = 62 URF
  SGPT = 36 URF
- Protéines totales : 76 g/l.
  Gamma-globulines : 28,5 % (21,66 g/l.)

L'HB Ag est positif par E.I.D. - Négatif par I.D.

Laparoscopie et P.B.F. sont pratiquées le 8 Décembre 1972 après trois semaines d'évolution environ.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT)

Foie macroscopiquement normal, en dehors d'une petite glissonnite de surface apparamment banale. La coloration hépatique apparaît bien normale, de même que son volume et sa consistance. Surface parfaitement lisse par ailleurs.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 16.148 (Pr. FEROLDI)

Parenchyme hépatique dont les espaces portes paraissent normaux. Dans les régions centro-lobulaires, on constate une très légère fibrose autour de la veine.

Les travées sont le siège de remaniements paraissant en liaison avec des phénomènes de régénération. Les cellules sont de taille très variable , certaines, assez petites, tassées les unes contre les autres, font penser à des nodules de régénération.

Le malade sort du service après 5 jours d'hospitalisation. Revu 2 semaines plus tard à la consultation, le taux de bilirubine est normal. Il persiste une discrète cytolyse biologique (SGOT : 67 URF - SGPT : 88 URF) Gamma-globulines à 31,5 % (23,9 g/l.) - L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D. (titre 1/64°). Ce sujet n'a jamais été revu ultérieurement.

En CONCLUSION : hépatite d'évolution supérieure à un mois. Lésions histologiques d'hépatite bénigne.

OBSERVATION N° 11

Monsieur LET... Charles (Dossier n° 6.053)

Ce sujet de 34 ans, technicien médical, est employé dans le service de néphrologie de l'Hôpital E. HERRIOT.

L'histoire débute dans les premiers jours de Septembre 1973 où le malade accuse divers symptômes : asthénie marquée, céphalées, arthralgies. Aucune investigation biologique n'est pratiquée avant le 15 Octobre 1973 où l'on note des transaminases SGPT à 80mUI/ml. . L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

Dans les semaines qui suivent, les signes cliniques persistent (arthralgies au niveau des poignets en particulier), mais les perturbations biologiques restent assez discrètes. La bilirubine s'élève à 14 mg/l. le 30 Octobre et ne dépassera jamais ce taux. Les transaminases atteignent 180 mUI/ml. (SGOT) et 260 mUI/ml. (SGPT) le 6 Novembre . L'HB Ag reste positif.

Devant ces perturbations assez minimes mais persistantes, on décide de pratiquer une P.B.F. . Le malade entre dans le service le 7 Janvier 1974. L'examen est négatif à l'entrée. Le foie n'est pas perçu ; mais il existe un excès pondéral : 100 Kg pour 1,78 m.

DONNEES BIOLOGIQUES le 8 Janvier 1974, après 4 mois d'évolution

- Prothrombine : 75 %
- Bilirubine totale : 11 mg - conjuguée : 0
  libre : 11
- Phosphatases alcalines : 23 mUI/ml.
- Transaminases : SGOT = 23 mUI/ml.
  SGPT = 54 mUI/ml.
- Fer sérique : 102 γ /100 ml.
- Protéines totales : 75 g/l
  Gamma-globulines : 15,5 % = 11,6 g/l.

L'HB Ag est toujours positif par I.D. et E.I.D.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AS 374 du 11/1/74 (Pr FEROLDI)

Prélèvement hépatique où s'observent des lésions diffuses, sans systématisation précise et comportant une petite sclérose sus-hépatique autour de la veine centrale, une discrète sclérose portale et, dans les lobules, une stéatose d'intensité variable, de topographie assez diffuse avec ça et là de grosses vacuoles évoquant la constitution de kystes graisseux. Par contre, on ne voit aucune lésion inflammatoire sur le prélèvement.

Le malade sort du service. Il n'est plus revu par la suite.

En CONCLUSION : hépatite de durée indéterminée, en tout cas supérieure à quatre mois, associée à des lésions histologiques discrètes.

OBSERVATION N° 12

Monsieur PER... Georges (Dossier n° 4.734)

Ce sujet de 53 ans, infirmier de salle d'opération à l'Hôpital de l'Antiquaille, présente au début du mois de Mai 1972 des arthralgies intéressant principalement les épaules et les poignets, précédant de peu l'apparition d'un ictère. Le médecin traitant fait pratiquer un dosage des transaminases S.G.P.T. qui sont à 800 URF et une recherche de l'HB Ag qui est positive.

L'ictère persistant après un mois, le malade reçoit 15 mg/jour de Prednisone pendant 4 semaines. Dix jours environ après l'arrêt de la corticothérapie, l'ictère récidive.

Le malade est hospitalisé le 17 Juillet 1972.

A l'entrée, l'examen est négatif.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 86 %
- Bilirubine conguguée : 87 mg/l.
  libre : 11
  totale: 98 mg/l.
- Phosphatases alcalines : 9,3 U.K.A.
- Transaminases : SGOT : 2.200 URF
  SGPT : 2.260 URF
- Fer sérique : 331 γ /100 ml.
- Protéines totales : 79 g/l.
  Gamma-globulines : 20 % = 14,4 g/l.

L'antigène Australia est positif par I.D. et E.I.D.

Laparoscopie et P.B.F. sont pratiquées le 21 Juillet 1972, environ deux mois et demi après l'apparition des premiers signes cliniques.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT)

Foie typiquement d'hépatite aiguë, de volume sensiblement normal, mais de coloration anormale, rouge, congestif dans l'ensemble, avec piqueté blanchâtre par endroit. La surface est lisse cependant et irrégulière, sans aspect de nécrose importante, ni de cirrhose... A la biopsie, le foie est cependant mou et la carotte apparaît normale...

EXAMEN MICROSCOPIQUE N° AQ 14.068 (Pr. FEROLDI)

Parenchyme où s'observent des lésions d'hépatite aiguë avec infiltration inflammatoire des espaces portes. Cette inflammation est assez polymorphe. Il y a quelques rares polynucléaires, mais beaucoup de lymphocytes et de plasmocytes.

Cette infiltration est assez mal limitée par rapport aux lobules voisins. Dans ceux-ci se voient ça et là des cellules dégénératives, une discrète hyperplasie des cellules de KUPPFER et une stase biliaire d'intensité moyenne. Il s'agit d'une hépatite aiguë actuellement active, mais sans cirrhose.

La microscopie électronique révèle la présence de particules d'aspect viral, assez rares, isolées, intranucléaires.

L'évolution, tant clinique que biologique est favorable. Le malade sort du service le 5 Août 1972 avec les résultats biologiques suivants :

- Bilirubine totale : 30 mg/l.
  conjuguée : 24
  libre : 6
- transaminases : SGOT : 65 URF
  SGPT : 72 URF

L'HB Ag est toujours positif.

Revu à la consultation le 1er Septembre, l'état général est bon avec reprise pondérale de 4 Kg. Les examens biologiques sont normaux. L'HB Ag est négatif par I.D., mais positif par E.I.D.

Lors d'une nouvelle consultation le 3 Octobre 1972, les résultats biologiques sont normaux. L'HB Ag n'est plus retrouvé.

En CONCLUSION : Hépatite d'évolution prolongée simple (environ 4 mois) avec guérison clinique et biologique et disparition de l'antigène.

OBSERVATION N° 13

Monsieur GRE... Michel (Service du Pr. TRAEGER)

Ce sujet de 36 ans présentant une insuffisance rénale chronique subit une transplantation rénale le 18 Juillet 1971, après avoir été dialysé pendant un an. Le traitement immunodépresseur est institué.

Le 24 Avril 1972, on note une augmentation des transaminases : S.G.O.T. : 106 U.R.F. - S.C.G.T. : 228 U.R.F. . L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

L'évolution est défavorable au point de vue rénal. En raison de l'existence d'un syndrome de rejet le malade subit une transplantectomie le 14 Septembre 1972. Quatre jours plus tard, le 18 Septembre 1972, les données biologiques sont les suivantes :

- Bilirubine totale : 7 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Phosphatases alcalines : 10 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 103 URF
  S.G.P.T. = 180 URF

Une P.B.F. est pratiquée, après cinq mois d'évolution.

EXAMEN HISTOLOGIQUE du 20 Septembre 1972 N° AQ 14.869 (Pr FEROLDI)

Le prélèvement examiné présente des lésions assez typiques d'hépatite infectieuse. On y observe un certain degré de dislocation des travées, d'oedème, d'infiltration inflammatoire avec présence même de quelques polynucléaires au niveau des foyers dégénératifs.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Particules intranucléaires, soit isolées, soit en amas.

Parallèlement, le malade présente des hématémèses rattachées à un ulcère du bulbe duodénal objectivé par endoscopie. Les hémorragies persistent malgré la thérapeutique et le décès survient le 30 Septembre 1972.

En CONCLUSION : Hépatite d'évolution prolongée (5 mois), chez un transplanté, comportant des lésions histologiques bénignes.

OBSERVATION N° 14

Monsieur LAD... Lakhdar (Dossier n° 2.597)

Cet homme de 55 ans (éthylique), employé à la Pharmacie Centrale de l'Hôpital de l'Antiquaille, est hospitalisé dans le service le 16 Mars 1970 en raison de l'existence, depuis une semaine environ, d'un tableau associant un ictère, des nausées, un prurit, des arthralgies et une température subfébrile. L'enquête anamnestique apprend qu'il a présenté deux mois auparavant une plaie cutanée en manipulant des débris de verre d'une éprouvette ayant contenu du sang.

A L'entrée on note une hépatomégalie à deux travers de doigt, ferme, douloureuse. L'examen est négatif par ailleurs. V.S. : 35 %.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 85 %
- Bilirubine totale : 63 mg °/∞
  conjuguée : 60
  libre : 3
- Phosphatases alcalines : 23 U.K.A.
- Transaminases : SGOT = 1100 URF
  SGPT = 1250 URF
- Fer sérique : 110 γ /100 ml
- Protéines totales : 67 g/l.
  Gamma-globulines : 23,3 % = 15,6 g/l.
- L'HB Ag est positif par I.D.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) le 24 Mars 1970

Hépatomégalie modérée globale - Foie assez ferme, très légèrement irrégulier en surface, globalement congestif ... Vésicule un peu congestive, non tendue.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 12.577 (Dr GUILLAUD)

Le parenchyme hépatique comporte une importante sclérose qui reste extrêmement grêle, entourant des cordons d'hépatocytes. Les cellules sont d'ailleurs assez volumineuses, souvent claires ou contenant un pigment biliaire assez abondant. Les espaces portes sont encombrés par une infiltration inflammatoire lymphoplasmocytaire qui se prolonge au niveau du parenchyme sous forme de petits ilôts. Sur un autre fragment où apparaît un espace porte beaucoup plus volumineux, la sclérose est nettement plus marquée, pénètre à l'intérieur des lobules où elle entraîne la disparition des éléments cellulaires. Les néo canalicules restent peu nombreux.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : absence de particules virales.

Après trois semaines les perturbations biologiques sont plus marquées (31/3),

- Bilirubine totale : 262 mg °/₀₀
  conjuguée : 159
  libre : 103
- transaminases : S.G.O.T. = 2000 U.R.F.
  S.G.P.T. = 1600 U.R.F.

On pratique une deuxième P.B.F. à la fin de la cinquième semaine d'évolution, alors que l'ictère a pâli (bilirubine totale : 87,5 mg °/₀₀) et que les transaminases ont diminué (S.G.O.T. : 65 U.R.F. - S.G.P.T. : 100 U.R.F.)

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AO 13.024 (Pr FEROLDI) du 14 Avril 1974

Les prélèvements examinés sont relativement peu volumineux. Ils présentent des lésions de sclérose portale avec, par place, une tendance annulaire. Dans les lobules les lésions sont relativement modérées.

Le malade reçoit des corticoïdes du 5 au 28 Avril. Les examens biologiques s'améliorent. Il sort du service le 9 Mai avec les résultats suivants :

- Bilirubine totale : 32 mg °/₀₀
  conjuguée : 27
  libre : 5
- Transaminases : S.G.O.T. : 33 U.R.F.
  S.G.P.T. : 35 U.R.F.
- Fer sérique : 95 γ /100 ml.

Réhospitalisé un mois plus tard, l'amélioration clinique se poursuit :

- Bilirubine totale : 9,5 mg °/₀₀
  conjuguée : 4,5
  libre : 5
- Transaminases : S.G.O.T. = 22 U.R.F.
  S.G.P.T. = 25 U.R.F.
- Protéines totales : 64 g/l.
  Gamma-globulines : 21,9 % = 14,01 g/l.
- L'HB Ag n'est plus retrouvé

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) - 16 Juin 1970

Foie normal, lisse, un peu rouge, normalement mou.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AO 11.647 (Pr FEROLDI) du 16 Juin 1970

Petit prélèvement de parenchyme hépatique où s'observent des altérations relativement discrètes avec une fibrose, mais sans cirrhose à proprement parler.

Le malade sort du service. Il est revu ultérieurement à la consultation au cinquième et au sixième mois, avec des tests biologiques hépatiques normaux.

Deux ans plus tard, en Avril 1972, le malade refait un séjour dans le service pour un épisode diarrhéique.

Les résultats biologiques sont rassurants :

- Prothrombine : 86 %
- Bilirubine totale : 5,5 mg °/₀
  conjuguée : 0
  libre : 5,5
- Transaminases : S.G.O.T. : 24 U.R.F.
  S.G.P.T. : 30 U.R.F.
- Fer sérique : 96 γ /100 ml.

La LAPAROSCOPIE (Dr COSENTINO) : montre un foie normal. La seule anomalie est une discrète glissonnite.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 12.634 (Pr FEROLDI) du 6 Juin 1972

Les prélèvements examinés sont constitués par un parenchyme dont les espaces portes sont normaux ou discrètement fibreux, mais sans être notablement augmentés de volume. Le parenchyme hépatique est constitué de travées dont les hépatocytes sont riches en glycogène, sans cellules stéatosiques, sans aspects dégénératifs visibles. L'aspect anatomique de ce foie est en définitive sensiblement normal, sans altération caractéristique.

En CONCLUSION : Hépatite virale prolongée (entre quatre et cinq mois) à caractère cholestatique. Les différentes biopsies dont la dernière montre un foie pratiquement normal, confirment la guérison anatomique.

OBSERVATION N° 15

Madame PER... Jeanne (Dossier n° 4.786)

Cette femme de 24 ans, laborantine à CHAMBERY, a son deuxième enfant en Janvier 1971. A l'occasion d'une révision utérine, elle reçoit une transfusion de 500 cc.

En Mars de la même année, un bilan biologique est pratiqué à titre systématique. L'antigène Australia est positif, alors qu'il n'existe aucune manifestation clinique d'hépatite et que les transaminases sont normales.

En Mai 1972, quatorze mois plus tard, la malade, asthénique, présente un état nauséeux et les dosages biologiques pratiqués à cette époque sont anormaux :

- Bilirubine totale : 15 mg °/₀₀
- Transaminases : S.G.O.T. = 120 U.I.
  S.G.P.T. = 155 U.I.

L'HB Ag est toujours positif.

L'évolution est trainante, suivie par des dosages réguliers des transaminases que l'on retrouve constamment élevées, mais jamais de manière importante, puisque leur maximum, le 3 Août 1972, au neuvième mois de l'évolution, sera de : 181 U.I. pour les S.G.O.T. et 144 U.I. pour les S.G.P.T.

Devant la persistance de ces anomalies, Madame PER... est hospitalisée dans le service du 28 Août au 1 Septembre 1972.

A l'entrée, l'examen est négatif.

DONNEES BIOLOGIQUES : le 29 Août

- Prothrombine : 94 %
- Transaminases : S.G.O.T. = 153 U.R.F.
  S.G.P.T. = 146 U.R.F.
- Fer sérique : 162 γ /100 ml.
- Protéines totales : 69 g/l.
  Gamma-globulines : 19,3 g/l.

L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D. (titre 1/256)

LAPAROSCOPIE (Dr BERTRAND) du 29 Août 1972

Foie clair, rosé, un peu ferme à la palpation et un peu capitonné. Pas de capsulité. Vésicule bien vue, normale, avec quelques adhérences inter-hépatovésiculaires.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 14.553 (Dr BERGER)

(Pratiqué après quatre mois d'évolution)

Le prélèvement présente une accentuation de la lobulation normale par sclérose portale. Il existe par ailleurs des infiltrats inflammatoires des espaces portes de caractère lymphoplasmocytaire. Les altérations des cellules hépatiques sont modérées, réduites à un certain nombre de cellules ballonnisées et quelques aspects régressifs associés, dans les régions périportales où l'on observe parfois des pseudo-canalicules biliaires ou quelques petites cellules probablement régénératives. Il n'y a pas de stéatose, pas de surcharge biliaire, ni hémosidérinique visible.

La malade sort du service. Elle n'est plus revue par la suite.

En CONCLUSION : Hépatite virale prolongée, avec portage de l'antigène Australia pendant plus d'un an avant l'épisode hépatitique.

OBSERVATION N° 16

Madame ZAH... Kheira

Cette jeune femme de 23 ans est enceinte de sept mois et demi, lorsqu'elle présente en Mai 1973 une asthénie et des troubles dyspeptiques vagues, ainsi que des myalgies et des céphalées. Son médecin traitant fait pratiquer des examens biologiques dont les résultats sont les suivants : (1er Juin 1973)

- Bilirubine totale : 13 mg °/₀₀
  conjuguée : 9
  libre : 4
- Transaminases : S.G.O.T. = 117 U.R.F.
  S.G.P.T. = 123 U.R.F.

Le 22 Juin, l'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

La malade accouche le 5 Juillet 1973. Elle est mutée secondairement dans un service de médecine. Le 26 Juillet, les données biologiques sont les suivantes :

- Prothrombine : 81 %
- Bilirubine totale : 16 mg °/₀₀
  conjuguée : 13
  libre : 3
- Phosphatases alcalines : 195 m.U.I./ml.
- Transaminases : S.G.O.T. = 62 U.R.F.
  S.G.P.T. = 130 U.R.F.

HB Ag positif par E.I. et E.I.D.

Elle sort du service fin Juillet. Un mois plus tard, la bilirubine totale est à 15 mg °/₀₀ . Les transaminases sont normales (S.G.O.T. : 14 U.R.F. - S.G.P.T. : 11 U.R.F.). L'HB Ag persiste.

La malade est hospitalisée dans le service le 25 Décembre 1973 en raison d'un fléchissement de l'état général (amaigrissement de 8 Kg depuis 5 mois) et de vomissements.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 78 %
- Bilirubine totale : 11 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 11
- Phosphatases alcalines : 44 m.U.I./ml.
- Transaminases : S.G.O.T. = 28 m.U.I.
  S.G.P.T. = 31 m.U.I.
- Fer sérique : 47 γ /100 ml.
- Protéines totales : 73 g/l.
  Gamma-globulines : 17,15 g/l.

L'HB Ag est toujours positif par I.D. et E.I.D.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) 28 Décembre 1973

Foie macroscopiquement normal, sans anomalie apparente.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AS 38 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement hépatique constitué par un parenchyme qui ne paraît pas spécialement altéré. Il existe toutefois une dilatation des veines centro-lobulaires entourées par une sclérose relativement grêle et qui ne s'insinue pas le long des capillaires sinusoïdes. Dans le parenchyme, on constate un léger bouleversement des travées avec, par place, de petits foyers de cellules semblant relativement peu différenciées. Il persiste une très discrète réaction inflammatoire au niveau des espaces portes.

EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

On observe dans les noyaux des hépatocytes, quelques particules virales dispersées.

La malade sort du service le 5 Janvier 1974. Elle n'a pas été revue depuis.

En CONCLUSION : En somme, hépatite virale prolongée. La P.B.F. pratiquée près de huit mois après l'épisode aigu en raison de la persistance de l'Antigène montre un foie pratiquement normal, tandis que la malade est toujours porteur de l'antigène.

OBSERVATION N° 17

Madame DOU... Marcelle (Dossier n° 6.064)

Cette femme de 54 ans, veilleuse de nuit à l'Hôpital E. HERRIOT, ne présente aucun antécédent particulier. A la fin du mois d'Avril 1973, tandis qu'elle se trouve en contact avec un malade hospitalisé pour hépatite cytolytique ictérigène HB Ag + , elle présente un tableau clinique associant: asthénie, nausées, douleurs à l'hypochondre droit, arthralgies. La température s'élève entre 38 et 39° pendant plusieurs jours.

On fait pratiquer un dosage des transaminases le 16 Mai 1973 : S.G.O.T. : 23 m.U.I./ml. - S.G.P.T. : 24 m.U.I./ml. . L'HB Ag est positif. La malade refuse la P.B.F.

Dans les mois qui suivent, elle néglige de se faire surveiller. Aucune investigation n'est pratiquée jusqu'au mois de Janvier 1974 où devant un amaigrissement de 5 kg depuis six mois et la persistance d'une asthénie, elle est hospitalisée dans le service le 14 Janvier 1974.

A l'entrée, l'examen est négatif en dehors d'une hépatomégalie modérée.

DONNEES BIOLOGIQUES :

- Prothrombine : 91 %
- Bilirubine totale : 8 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 8
- Transaminases : S.G.O.T. = 20 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 21 m.U.I./ml.
- Fer sérique : 93 /100 ml.
- Electrophorèse : Protéines : 72 g/l.
  Gamma-globulines : 14,04 g/l.
- HB Ag positif par I.D. et E.I.D.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AS 295 (Pr FEROLDI) du 14 Janvier 1974

Prélèvement de petite dimension où s'observe un certain degré de sclérose portale. Il s'agit d'une sclérose par place infiltrée d'éléments cellulaires inflammatoires. Au-delà, le parenchyme hépatique présente une discète stéatose périlobulaire, mais relativement peu d'altération en dehors de cette stéatose.

La malade est revue chaque mois jusqu'en Avril 1974. La bilirubine, le cholestérol, l'électrophorèse des protéines sériques sont normaux. Les transaminases oscillent entre 20 et 30 m.U.I.. L'HB Ag est toujours retrouvé.

En CONCLUSION : Malade ayant présenté un tableau qui a peut-être correspondu à un épisode hépatitique aigu, mais sans vérifications biologiques contemporaines. Le portage d'HB Ag est constaté pendant l'année suivant cet épisode. Les altérations histologiques observées neuf mois après, contrastent avec des tests biologiques que l'on peut considérer comme normaux.

OBSERVATION N° 18

Monsieur CLA... Pierre (Dossier n° 660)

Ce malade de 28 ans présentant des antécédents de coliques néphrétiques, est hospitalisé pour la première fois dans le service, en Décembre 1967, en raison de l'apparition récente d'un syndrome polyuro-polydypsique. L'existence d'un diabète de type II est confirmé. Une insulinothérapie est instituée.

Il est réhospitalisé le 20 Novembre 1971 pour une baisse de l'état général, marquée principalement par une asthénie, depuis un mois.

A l'entrée, l'examen est négatif, il n'y a pas d'ictère. La V.S. est à 6 %. Mais les transaminases sont élevées.

DONNEES BIOLOGIQUES :

- Prothrombine : 83 %
- Bilirubine totale : 7 mg °/∞
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Phosphatases alcalines : 28,7 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 1000 U.R.F.
  S.G.P.T. = 1320 U.R.F.
  Gamma-globulines : 14 % = 9,24 g/l.
- L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

Durant les semaines qui suivent, l'état clinique reste stationnaire. Les transaminases persistent élevées : S.G.O.T. : 650 U.R.F. - S.G.P.T. : 1130 U.R.F. . Le 9 Décembre l'HB Ag est toujours positif. La bilirubine totale s'élève discrètement : 17,5 mg °/∞ le 3 décembre.

Monsieur CLA... quitte le service le 23 Décembre 1971 avec les résultats suivants :

- Bilirubine totale : 7 mg °/∞
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Phosphatases alcaline : 13 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 360 U.R.F.
  S.G.P.T. = 460 U.R.F.
- HB Ag : +

Il est réhospitalisé du 21 au 25 Février 1972 en raison de la persistance des perturbations biologiques. A l'entrée, le malade est toujours asthénique ; l'examen est négatif.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Bilirubine totale : 10,5 mg °/°
  conjuguée : 0
  libre : 10,5
- Transaminases : S.G.O.T. = 310 U.R.F.
  S.G.P.T. = 540 U.R.F.
- HB Ag positif.

LAPAROSCOPIE (Dr BERTRAND) le 2/2/72 (Après quatre mois d'évolution clinique)

Le foie est d'aspect et de consistance normale sur le lobe G. Au niveau du lobe droit, le bord inférieur est relevé, mais il n'existe pas de fibrose à la palpation.

Une P.B.F. est pratiquée le même jour.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 11.186 (Pr. FEROLDI)

Le prélèvement hépatique examiné présente des altérations des espaces portes qui sont augmentés de volume et où s'observent une réaction cellulaire de type lymphomonocytaire dans une sclérose parfois assez dense. Les altérations scléreuses et inflammatoires sont parfois assez mal limitées par rapport aux lobules voisins.

Le parenchyme lui-même est, par contre, relativement peu altéré. Les hépatocytes sont normaux. Il existe toutefois certainement une réaction régénérative puisqu'il a été vu quelques mitoses. Il n'y a pas de stase biliaire.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Il existe de très nombreuses particules dispersées intranucléaires.

Le malade sort du service avec un traitement d'Azathioprine.

Revu à la consultation le 23 Mai 1972 (sept mois d'évolution), l'asthénie persiste. Les transaminases sont encore un peu élevées : S.G.O.T. = 45 U.R.F. - S.G.P.T. = 90 U.R.F. . L'HB Ag est toujours positif.

Lors d'une nouvelle hospitalisation du 12 au 15 Juin 1972, les données biologiques sont les suivantes :

- Bilirubine totale : 7 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Phosphatases alcalines : 16 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 36 U.R.F.
  S.G.P.T. = 63 U.R.F.
- L'HB Ag : positif par I.D. et E.I.D.

La thérapeutique à l'Azathioprine est poursuivie.

Le malade refait un bref séjour dans le service du 27 au 31/7/72.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Bilirubine totale : normale
- Transaminases : S.G.O.T. = 27 U.R.F.
  S.G.P.T. = 24 U.R.F.
- HB Ag : positif
- Protéines totales : 60,5 g/l.
  Gamma-globulines : 17,5 % = 10,5 g/l.

UNE NOUVELLE LAPAROSCOPIE : Objective un foie d'aspect normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° E.C.H. 4.223 du 28/7/72 (Pratiqué après neuf mois)

Parenchyme subnormal avec simplement ça et là quelques cellules un peu claires, ballonnisées, mais sans atteinte hépatitique marquée. Les espaces portes sont subnormaux, en dehors d'un ou deux espaces où l'on note un peu de sclérose peu inflammatoire et semble-t-il, non évolutive. Cette sclérose est, de toute façon, strictement localisée aux espaces portes et ne semble pas s'étendre aux espaces péri-lobulaires ni aux espaces intra-lobulaires.

Revu à la consultation le 18 Août 1972, les examens biologiques sont normaux. Seul persiste l'HB Ag.

En CONCLUSION : Hépatite chronique persistante ($\geqslant$ 10 mois). Les deux P.B.F., dont la deuxième objectivait une semsible amélioration, permettaient d'envisager une évolution bénigne. Ce pronostic a été confirmé par la normalisation des données biologiques. Seul persiste l'HB Ag dont on ne sait ce qu'il est devenu, le malade n'ayant pas été revu.

OBSERVATION N° 19

Monsieur GUS... Christian (Service du Pr. TRAEGER)

Ce malade subit une transplantation rénale le 21 Septembre 1970 dans le service du Pr. PERRIN et reçoit par la suite un traitement immunodépresseur (corticoïdes, Azathioprine, sérum antilymphocytaire).

En Janvier 1971, on note des transaminases modérément élevées, sans manifestations cliniques d'hépatite. Elles sont normales un mois plus tard. En Septembre 1971, les transaminases sont de nouveau élevées : S.G.O.T. : 102 U.R.F. - S.G.P.T. : 210 U.R.F. . Deux mois plus tard on note une cytolyse comparable. L'Antigène Australia est positif en I.D. et E.I.D.

Le malade est hospitalisé le 19 Janvier 1972. A l'entrée, il n'y a aucune manifestation clinique d'hépatite, le foie est perçu en fin d'inspiration. L'examen est négatif par ailleurs.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Bilirubine totale : 15 mg °/$_{oo}$
  conjuguée : 8
  libre : 7
- Phosphatases alcalines : 15,4 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 42 U.R.F.
  S.G.P.T. = 127 U.R.F.
- Fer sérique : 150 γ /100 ml.
- Protéines totales : 69 g/l.
  Gamma-globulines : 26 % = 17,9 g/l.

On pratique une P.B.F. un an après la première constatation d'une hypertransaminasémie.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 10.450 (Pr. FEROLDI) du 1er Février 1972

Prélèvement hépatique de très petite dimension. On y observe une discrète infiltration au niveau des espaces portes et, dans le lobule, une stéatose d'intensité modérée et quelques cellules ballonnisées...

EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : On observe :

- d'une part, des particules intranucléaires dispersées en nombre élevé.
- d'autre part, des particules intracytoplasmiques, en petit nombre, certaines paraissant libres, d'autres liées au réticulum endoplasmique.

Dans les mois qui suivent, la maladie évolue caractérisée par l'existence d'une cytolyse pratiquement constante, mais jamais très importante.

Le 20/1/73, après deux ans, on note aussi des transaminases S.G.O.T. à 53 U.R.F. et S.G.P.T. à 111 U.R.F. L'HB Ag ne semble pas avoir été recherché à cette époque.

En CONCLUSION : Hépatite chronique chez un transplanté. Les lésions histologiques observées un an après le début despremières manifestations permettent d'envisager une évolution favorable confirmée par les examens ultérieurs.

OBSERVATION N° 20

Monsieur ROC... Jean-Claude (Dossier n° 5.784)

Cet homme de 39 ans, dans le passé duquel on peut retenir : une hépatite en 1955 en Algérie, et une intoxication éthylique (2 l. de vin par jour) avec cure de désintoxication en Février 1973 sans résultat satisfaisant, est adressé dans le service le 8 Septembre pour "hépatite éthylique" et polynévrite.

Depuis un mois, il présente des douleurs des membres inférieurs, associées à un déclin de l'état général.

A l'entrée dans le service, la température est subfébrile. L'examen révèle une hépatomégalie à trois travers de doigt. Alors que le malade est anictérique, les examens biologiques révèlent une hypertransaminasémie.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 100 %
- Bilirubine totale : 7 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Transaminases : S.G.O.T. = 320 U.R.F.
  S.G.P.T. = 760 U.R.F.
- Fer sérique : 75 γ/100 ml.
- Protéines totales : 70 g/l.
  Gamma-globulines : 17,15 g/l.
- L'Hb Ag est positif par I.D. et E.I.D.

On pratique une laparoscopie et une P.B.F. le 24 Septembre 1973, après 6 semaines d'évolution. L'HB Ag est toujours positif. Les transaminases sont à 80 U.R.F. (S.G.O.T.) et 180 U.R.F. (S.G.P.T.).

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT)

Gros foie global descendant presque jusqu'à l'ombilic. Surface lisse, sans aucune nodulation de cirrhose. Consistance souple, pratiquement normale. Coloration pratiquement normale rouge, assez foncée...

A la biopsie : foie mou ; grande carotte homogène de coloration peut être un peu plus claire que la normale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AR 5.676 (Pr FEROLDI)

Volumineux prélèvement hépatique où s'observent quelques espaces portes nettement augmentés de volume. Ils sont le siège de lésions inflammatoires, avec présence de nombreux lymphocytes et de rares polynucléaires. L'un d'eux présente en plus un certain degré de fibrose à tendance extensive, et contient de nombreux canalicules biliaires. Les lobules hépatiques sont formés de travées avec des cellules tantôt claires, tantôt sombres. Quelques éléments sont ballonnisés et hypertrophiques. Ailleurs, on constate une discrète réaction cellulaire. Celle-ci est parfois assez nette dans les sinusoïdes. L'aspect n'est pas celui d'une cirrhose, mais plutôt d'une lésion inflammatoire subaiguë.

Outre l'atteinte hépatique, on découvre chez ce malade un infiltrat tuberculeux du sommet droit. Il sort du service le 2 Octobre 1973.

Revu à la consultation le 30 Mars 1974, près de huit mois après les premières manifestations cliniques, l'HB Ag n'est plus retrouvé, la bilirubine est normale (7 mg °/₀₀). Les transaminases sont encore modérément élevées : S.G.O.T. = 48 m.U.I./ml. - S.G.P.T. = 82 m.U.I./ml.

Le sujet n'a pas été revu depuis.

En CONCLUSION : Hépatite persistante anictérique... A noter la disparition de l'HB Ag , mais l'absence de contrôle ultérieur biologique et histologique n'a pas permis de confirmer la guérison.

OBSERVATION N° 21

Monsieur GAR... Jean-Jacques (Service du Pr. TRAEGER)

En 1960, on découvre une protéinurie chez ce malade qui est hospitalisé pour la première fois dans le service de néphrologie en 1969, à l'âge de 29 ans, pour décompensation rénale sur un mode azotémique hypertensif. Hémodialysé à partir du 4 Décembre 1970, il subit une transplantation rénale le 13 Septembre 1971 et l'on met en route un traitement immunodépresseur.

A l'occasion d'une hospitalisation le 15 Décembre 1971 pour une protéinurie, on découvre une augmentation de transaminases : S.G.O.T. = 210 U.R.F. - S.G.P.T. = 650 U.R.F. - l'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D. (Sa recherche pratiquée avant la greffe était négative). Un mois plus tard, le taux des transaminases est normal. Le 14 Février 1972, il est à nouveau élevé, alors que cliniquement, le malade ne présente qu'un état nauséeux.

On pratique une P.B.F. le 13 Avril 1972, quatre mois après le début des premières constatations biologiques, devant lapersistance de la cytolyse et de l'HB Ag.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 11.650 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement volumineux où s'observent des lésions assez typiques d'ictère par hépatite avec infiltration lymphomonocytaire au niveau des espaces portes. Oedème au niveau des travées hépatiques qui sont constituées de cellules dont le protoplasme est partiellement clarifié, mais les hépatocytes restent de taille normale. Quelques uns sont en mitose. Çà et là s'observent quelques petits foyers dégénératifs, surtout dans les régions centro-lobulaires. Les sinusoïdes sont assezsouvent distendus ; les espaces de Disse présentent çà et là une discrète réaction oedémateuse. L'aspect est celui d'une hépatite virale à la période d'état de son évolution.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE on observe des particules virales, assez rares, isolées, intranucléaires.

Au sixième mois de l'évolution (16/6/72) les transaminases sont à nouveau normales (inférieures à 12 U.R.F.)

Néanmoins, au douzième mois, le malade présente un ictère franc.

DONNEES BIOLOGIQUES du 18 Décembre 1972

- Bilirubine totale : 84 mg °/₀₀
  conjuguée : 73
  libre 11
- Phosphatases alcalines : 18 U.K.A.
- HB Ag positif par I.D. et E.I.D.

EXAMEN HISTOLOGIQUE (Dr DUTRIEUX)

Tout ce fragment montre un parenchyme hépatique peu altéré. Les hépatocytes ne sont le siège d'aucun phénomène dégénératif et nécrotique. Au niveau de quelques travées hépatiques on observe un dépôt de collagène très minime et de très rares cellules inflammatoires. Il n'y a pas d'augmentation du tissu fibreux péri-portal.

Le 14 Janvier 1973, après 13 mois d'évolution, les transaminases sont normales. L'HB Ag a disparu.

En CONCLUSION : Hépatite chronique persistante chez un transplanté : les deux P.B.F. pratiquées à huit mois d'intervalle montrent une sensible amélioration parallèle à la disparition de l'HB Ag.

OBSERVATION N° 22

Madame LOM... Léa (Dossier n° 4.627)

Plusieurs données sont à noter dans le passé de cette malade de 48 ans :

- L'existence d'une diarrhée pratiquement permanente depuis 1969, accompagnée de douleurs abdominales soulagées par l'exonération.
- Depuis Juillet 1971, un syndrome polyarticulaire rhumatismal inflammatoire évoluant par poussées avec fluxions articulaires atteignant principalement les grosses articulations des membres.
- Enfin un syndrome de RAYNAUD.

Cette femme est hospitalisée pour bilan de sa diarrhée. A l'entrée dans le service, en Juin 1972, l'état général est médiocre et la malade accuse un amaigrissement de 12 Kg depuis 2 ans. On note une hépatomégalie modérée.

Les investigations radiologiques digestives sont normales. On montre Madame LOM... aux dermatologues qui évoquent l'hypothèse d'une périartérite noueuse et demandent une biopsie musculaire.

BIOPSIE MUSCULAIRE du 28 Juin 1972 N° AQ 613.611 (Pr. FEROLDI)

Les prélèvements examinés sont constitués par un muscle strié, au niveau duquel s'observe un artériole présentant des lésions typiques de périartérite noueuse.

DONNEES BIOLOGIQUES à l'entrée

- Prothrombine : 86 %
- Bilirubine totale : 7 mg °/$_{oo}$
  conjuguée : 0
  libre : 7
- Phosphatases alcalines : 16 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 46 U.R.F.
  S.G.P.T. = 50 U.R.F.
- Fer sérique : 59 γ /100 ml.
- Protéines totales : 68 g/l.
  Gamma-globulines : 29,5 % = 15,3 g/l.
- HB Ag positif en I.D. et E.I.D.
- Anticorps antinucléaires : positifs = (1/64)

On pratique une P.B.F. le 26 Juin 1972.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.607 (Pr. FEROLDI)

Les prélèvements examinés comportent un parenchyme hépatique assez profondément remanié. Il existe une fibrose grèle au niveau des espaces portes et des régions centro-lobulaires. Certains espaces portes conservent une réaction inflammatoire subaiguë avec présence de quelques plasmocytes et de cellules mononucléaires. Dans les régions centro-lobulaires, se voit plutôt une fibrose avec quelques cellules dégénératives. Les travées sont un peu perturbées, les cellules étant de tailles inégales, certaines, volumineuses avec de volumineux noyaux, parfois multiples, d'autres de petite dimension, manifestement régénératives. Tous ces aspects sont en faveur de lésions d'hépatite virale...

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : Présence de particules dispersées intranucléaires en assez grand nombre.

La malade sort du service le 1er Juillet avec un traitement comprenant 20 mg/jour de Prednisolone et 100 mg d'Azathioprine. Les transaminases sont à 64 U.R.F. (S.G.O.T. et S.G.P.T.). L'HB Ag est toujours positif.

Lors d'une nouvelle hospitalisation les 27 et 28 Septembre 1972, l'état général est satisfaisant.

DONNEES BIOLOGIQUES :

- V.S. : 28 %
- Prothrombine : 100 %
- Bilirubine totale : 6 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 6
- Transaminases : S.G.O.T. = 50 U.R.F.
  S.G.P.T. = 50 U.R.F.
- HB Ag est positif - titrage : 1/256

Revue en Octobre et en Décembre 1972, l'état clinique est stationnaire. Le 12 Décembre 1972, les Transaminases sont à 24 U.R.F. (S.G.O.T.) et 46 U.R.F. (S.G.P.T.) - HB Ag : positif (1/256).

La malade n'est pas revenue se montrer depuis.

En CONCLUSION : Périartérite noueuse avec HB Ag positif, sans antécédent patent d'hépatite virale. La biologie discrètement perturbée, ainsi que les anomalies histologiques certaines, donnent à penser qu'il y a vraisemblablement eu un épisode aigu antérieur.

Dates	24/11 1971	3/12	13/1 1972	24/2	16/3	3/5	26/9	6/12	1/3 1973	9/4	24/1 1974	26/4	5/6	6/7
Chronologie en mois	1 m.	2 m.	3 m.	4 m.	5 m.	7 m.	11 m.	14 m.	17 m.	18 m.	27 m.	30 m.	32 m.	33 m.
Prothrombine %	82								100					
Cholestérol g/l.	1,85				2,35				1,95					
Bilirubine mg °/₀														
totale	9,5		7	7	6	3,5	8		8		5			
conjuguée	0		0	0	0	0	0		0		0			
libre	9,5		7	7	6	3,5	8		8		5			
Phosphatases alcalines (UKA)	17,4			14,2	8,7		16,1		9,7		16mUI			
Transaminases														
S.G.O.T.(URF)	230	280	150	132	71	42	1400		42	210	113	23/mUI	17mUI	14 mUI
S.G.P.T.(URF)	490	420	190	110	48	42	1400		50	330	155	27mUI/ml	16mUI	12 mUI
Protéines tot.g/l				62	62		72				76			
Albumine %	48			47	46,5		53		53		60			
α_1 globuline %	6			6	7		6		4,5		2,5			
α_2	8			10	95		7,5		7,5		6			
β	16			15	16		13,5		13		11,5			
γ	22			22	21		20		22		20			
HB Ag (I.D.)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
(E.I.D.)	+	+	+	+	+	+	+1/32	+	+1/16°	+1/16°	+	+	-	+

Madame CHA... Marie-France (Dossier n° 4.048) - Obs. n° 23

OBSERVATION N° 23

Madame CHA... Marie-France (Dossier n° 4.048)

L'histoire de cette infirmière de 23 ans commence en Octobre 1971 par l'apparition de douleurs de la fosse iliaque droite, d'asthénie, de myalgies. On évoque l'hépatite devant le premier bilan biologique pratiqué le 24 Novembre. L'HB Ag est positif (cf tableau).

L'examen note des adénopathies cervicales. Il n'y a pas d'hépatomégalie.

Parallèlement, la malade se trouve dans le premier mois d'une grossesse qui sera conduite jusqu'à terme.

L'évolution va se faire sur un mode chronique, avec des poussées successives, sans manifestations fonctionnelles majeures en dehors d'arthralgies.

C'est ainsi que la malade dont, entre temps, le mari a présenté une hépatite ictérique HB Ag +, est hospitalisée le 25/9/72. Il existe des arthrlgies intéressant les poignets et les articulations des membres inférieurs. L'examen somatique est négatif. Le taux des transaminases atteint à cette date son maximum.

On pratique une P.B.F. le 26/9/72, au onzième mois de l'évolution.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 14.969 (Pr FEROLDI)

Le prélèvement est constitué par un parenchyme assez homogène. On y observe deux espaces portes. L'un est fibreux, l'autre inflammatoire. Il s'agit d'une infiltration granulomateuse lymphomonocytaire diffuse au niveau de l'espace porte et infiltrant partiellement les lobes voisins. On ne voit pas de canal biliaire dans l'espace porte. Les lobules sont constitués par des travées légèrement adénomateuses, comportant par place quelques cellules en cytolyse et accessoirement une très discrète réaction cellulaire Il n'y a pas de pigment biliaire sur le prélèvement.. Il s'agit de lésions qui présentent indiscutablement un caractère évolutif actuel, mais de lésions qui restent relativement discrètes.

Après une nette diminution des transaminases en Décembre 1972, la malade fait une nouvelle poussée en Mars 1973, accompagnée d'asthénie et d'arthralgies. L'affection évolue depuis dix-sept mois. L'HB Ag est toujours positif.

DEUXIEME EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AR 1.702 (Pr. FEROLDI)

Prélèvement hépatique comportant des lésions d'inflammation avec infiltration lymphomonocytaire des espaces portes. Cette infiltration est assez mal limitée du côté du parenchyme. Celui-ci est le siège d'une discrète réaction inflammatoire diffuse, mais parcellaire. Il existe quelques rares cellules surchargées de graisse.

Dans les mois qui suivent, il n'y aura pas de nouvelle poussée. Les transaminases baissent régulièrement, et n'atteignent un taux normal qu'en Avril 1974, au trentième mois, mais l'HB Ag est toujours positif. Entre temps, la malade a pu reprendre son travail.

Le 5 Juin 1974, l'HB Ag n'est pas retrouvé. Trois semaines plus tard, la recherche est négative en I.D., mais positive en E.I.D.

En CONCLUSION : Hépatite chronique persistante anictérique. La première P.B.F. pratiquée au onzième mois d'évolution ne montre qu'une séméiologie rassurante d'hépatite persistante faisant suspecter un bon pronostic, ce qui parait confirmé, malgré l'absence de vérification histologique par la normalisation des signes biologiques et la négativation de l'HB Ag en I.D.

OBSERVATION N° 24

Madame TOE... Anne-Marie (Service du Pr TRAEGER)

Cette femme de 27 ans, subit une transplantation rénale le 11 Novembre 1968. Un traitement immunodépresseur est mis en route. En Octobre 1969, alors que son conjoint est traité pour hépatite virale, un bilan biologique objective une élévation des transaminases.

En Août 1971, près de trois ans après la transplantation, elle présente un tableau d'hépatite. En Septembre, on note une hépatomégalie à deux travers de doigt . Les transaminases sont élevées : S.G.O.T. = 150 U.R.F. - S.G.P.T. = 290 U.R.F. - L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D. Le 29 Septembre 1971 la cytolyse est plus marquée : S.G.O.T. : 700 U.R.F. - S.G.P.T. = 780 U.R.F.

En Janvier 1972, cinq mois après les premières manifestations cliniques, mais vingt-sept mois après la première constatation d'une hypertransaminasémie, l'HB Ag est toujours positif (titrage 1/128°). On pratique une P.B.F. le 3 Janvier 1972.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AP 17.667 (Pr FEROLDI)

Les prélèvements examinés comportent un parenchyme hépatique où s'observe une légère fibrose portale qui tend à prendre un caractère annulaire, avec délimitation de lobules bien individualisés. Ca et là cette fibrose pénètre à l'intérieur des lobules. Elle est généralement le siège d'une infiltration cellulaire mononucléée, comportant des lymphocytes et des monocytes ; les polynucléaires sont pratiquement toujours absents. Dans ces espaces portes sclérosés, les canaux biliaires sont normaux ou collabés. Les travées hépatiques sont formées d'hépatocytes souvent volumineux avec de fréquentes cellules multinucléées, des éléments très clairs et vacuolaires. Il n'y a pas de stéatose, ou elle reste très discrète à la périphérie du lobule. Il n'y a pas de pigments à l'intérieur des cellules. Les sinusoïdes sont normaux, les cellules de KUPPFER normales, sans hyperplasie, sans pigmentation. Il n'y a pas de fibrose, ni d'inflammation au niveau des travées. Ca et là on constate des cellules nécrotiques, mais généralement isolées, jamais en ilôts. La région sus-hépatique est généralement normale. Il existe toutefois une volumineuse veine sus-hépatique, entourée d'une réaction scléreuse.

EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

- Dans le noyau, on observe quelques particules isolées, assez rares. Certaines sont liées à un corps nucléaire.. Surtout, il existe de volumineus amas de particules, formant de véritables "inclusions"intranucléaires.
- Quelques rares particules isolées sont également observées dans le cytoplasme.

Dans les mois qui suivent, le taux des transaminases reste modérément, mais constamment élevé. L'HB Ag persiste. (Le 17/3/72 : S.G.O.T. = 80 U.R.F. - S.G.P.T. = 135 U.R.F.). L'Exitus survient le 14/4/72, indépendamment de l'état hépatique de la malade.

En CONCLUSION : Hépatite chronique persistante chez une transplantée, dont on a pu suivre l'évolution pendant deux ans et demi.

OBSERVATION N° 25

Monsieur GUI... Christian (Dossier n° 4.691)

Cet homme de 32 ans, éthylique (2,5 l. par jour + apéritifs), présentant dans ses antécédents, un rhumatisme articulaire aigu, sans complications cardiaques, est admis dans leservice le 18 Juin 1972, après un séjour au pavillon d'urgence où il avait été hospitalisé pour délirium tremens.

A l'entrée, le foie semble discrètement hypertrophié. Les investigations biologiques systématiques effectuées objectivent une élévation des transaminases.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 91 %
- Bilirubine totale : 9 mg °/₀₀
  conjuguée : 0
  libre : 9
- Phosphatases alcalines : 43 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 910 U.R.F.
  S.G.P.T. = 880 U.R.F.
- Fer sérique : 257 γ /100 ml
- Protéines totales : 71 g/l.
  L'électrophorèse est normale
  Gamma-globulines : 13,4 g/l.
- B.S.P. : K_1 = 5,5 - K_2= 0,8
- L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) le 23 Juin 1972

Foie certainement pathologique, mais avec des lésions modérées. Le volume hépatique semble plutôt inférieur à la normale. Il n'y a en tout cas pas d'hypertrophie. La surface en est modérément vallonnée, l'ensemble de la surface restant très lisse. La coloration est nettement plus claire que normalement. La constance est plus ferme que normalement. Il n'y a pas de glissonnite importante.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.592 (Pr FEROLDI)

Prélèvement hépatique de dimension importante, où s'observent quelques rares cellules stéatosiques, des espaces portes fibreux avec une réaction inflammatoire parfois importante. On constate également dans les lobules, dans les travées, çà et là, de petits foyers cellulaires. Les travées sont assez désordonnées avec des hépatocytes tantôt claires, tantôt sombres, de petites cellules régénératives, et par place, de petits foyers nécrotiques.

EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : On observe des particules isolées rares. Certaines sont liées à des corps nucléaires.

L'évolution se prolonge avec élévation minime et transitoire de la bilirubine le 4 Juillet (bilirubine totale : 11,5 mg °/₀₀ - conjuguée : 5,5).

Un mois après l'entrée du malade on pratique une deuxième P.B.F. le 18 juillet 1972. La bilirubine est alors normale. - S.G.O.T. : 184 U.R.F. S.G.P.T. : 450 U.R.F. - L'HB Ag est toujours positif.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.930 (Pr FEROLDI)

Différents prélèvements ont été examinés. Ils sont volumineux. On y observe des espaces portes qui sont oedémateux et inflammatoires. Cette inflammation se retrouve d'ailleurs avec un oedème au niveau des travées hépatiques. Les sinusoïdes sont dilatés et on y observe une hyperplasie des cellules de Kupffer. Les hépatocytes sont tantôt clairs, tantôt sombres. Ils ne sont pas stéatosiques et ne présentent qu'exceptionnellement des lésions de cytolyse.

Le malade quitte le service le 22 Juillet 1972. Il est revu à la consultation le 29 Août, plus de deux mois après le début de l'épisode aigu. L'état général est satisfaisant. Les transaminases sont à 47 U.R.F. (S.G.O.T) et 26 U.R.F. (S.G.P.T.). L'HB Ag est toujours positif.

Le sujet n'est plus revu par la suite.

En CONCLUSION : Hépatite aiguë de découverte fortuite chez un sujet présentant undébut de sclérose hépatique.

OBSERVATION N° 26

Monsieur COQ... Roland (Dossier n° 4.690)

Ce maçon de 41 ans, éthylique (3 l. de vin par jour depuis 15 ans) et présentant dans ses antécédents une tuberculose pulmonaire traitée deux ans auparavant, est adressé dans le service pour décompensation ictéro-oedémato-ascitique d'une cirrhose.

A l'entrée, le 8 Juin 1972, on apprend que le malade a été hospitalisé au début de l'année en milieu psychiatrique pour une cure de désintoxication et qu'il a eu plusieurs ponctions veineuses. L'ascite est en effet volumineuse, génant la palpation du foie que l'on notera à un travers de main après quelques jours de traitement.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 52 %
- Bilirubine totale : 33 mg °/₀₀
  conjuguée : 7
  libre : 26
- Phosphatases alcalines : 44 U.K.A.
- Transaminases : S.G.O.T. = 127 U.R.F.
  S.G.P.T. = 88 U.R.F.
- Fer sérique : 83 γ /100 ml.
- Protéines totales : 67 g/l.
  Albumine : 26,8 g/l.
  Gamma-globulines : 25,4 g/l. (38 %)

Devant ce tableau, on fait une recherche de l'HB Ag qui est positif par I.D. et E.I.D.

On pratique une laparoscopie et une P.B.F. deux semaines plus tard, le taux de prothrombine étant remonté à 70 %.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) le 23 Juin 1972

Foie typiquement cirrhotique de type LAENNEC, parsemé de nodules de régénération du volume d'une noisette. Consistance très dure. Coloration claire. A la biopsie : parenchyme très dur, blanchâtre, fragmenté. Hypertension portale, très marquée, diffuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.591 (Pr FEROLDI)

Foie de cirrhose. Les prélèvements examinés sont de très petite taille, constitués par un parenchyme morcelé par une sclérose importante dans laquelle se voient une discrète réaction inflammatoire, de nombreux canalicules biliaires. On note une certaine hyperplasie cellulaire dans les lobules.

Il n'y a pas de stéatose, mais ça et là des éléments dégénératifs et parfois de petits éléments régénératifs.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : Présence de rares particules isolées, dans le noyau. Certaines sont liées à un corps nucléaire.

On obtient l'assèchement de l'ascite et le malade est adressé dans un service de phtisiologie, les lésions pulmonaires paraissant évolutives.

A son départ, le 24 Juillet 1972, la bilirubine totale est à 25 °/₀₀ (conjuguée 16)- Les transaminases restent modérément élevées : S.G.O.T. = 140 U.R.F. - S.G.P.T. = 100 U.R.F. - L'HB Ag est positif.

Le malade revient dans le service le 19 Octobre 1972, plus de quatre mois après sa décompensation.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 85 %
- Bilirubine totale : 30 mg °/₀₀
  conjuguée : 12
  libre : 18
- Transaminases : S.G.O.T. = 128 U.R.F.
  S.G.P.T. = 62 U.R.F.
- Fer sérique : 62 γ /100 ml.
- Protéines totales : 65 g/l.
  Gamma-globulines : 20,4 g/l.
- HB Ag : positif (titre : 1/16°)

On pratique une deuxième P.B.F.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 15.533 (Pr FEROLDI)

Les prélèvements examinés sont de très petite taille. Ils sont partiellement morcelés par une sclérose très intense à l'intérieur de laquelle on constate des néocanalicules biliaires en grand nombre. Ils sont le siège d'une stéatose d'importance modérée et d'une réaction adénomateuse.

Sorti du service le 14 Novembre 1972, le malade n'est jamais revu.

En CONCLUSION : Hépatite HB Ag + chez un cirrhotique. L'hypothèse du rôle déterminant du virus dans la décompensation est vraisemblable. A noter que l'antigène Australia persiste après plus de quatre mois.

OBSERVATION N° 27

Monsieur VIG... Jean (Dossier n° 6.173)

Cet homme de 40 ans, éthylique (1,5 l.) employé à l'Hôpital de l'Antiquaille est adressé dans le service le 21 Janvier 1974. En raison de l'existence d'un ictère depuis 15 jours, contemporain du développement d'une ascite. Il n'y a aucune manifestation fonctionnelle.

L'examen, à l'entrée, confirme l'ascite. On note une hépatomégalie ferme, régulière, à un travers de main, et une splénomégalie.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 77 %
- Bilirubine totale : 66 mg °/₀₀
  conjuguée : 60
  libre : 6
- Phosphatases alcalines : 78 m.U.I. /ml.
- Transaminases : S.G.O.T. = 100 m.U.I. / ml.
  S.G.P.T. = 86 m.U.I. / ml.
- Fer sérique : 163 γ /100 ml.
- Protéines totales : 61 g/l.
  Gamma-globulines : 26 % = 15,8 g/l.
- HB Ag positif en I.D. et E.I.D.

LAPAROSCOPIE

- Gros foie global très ferme, lisse, clair, sans signe d'épithélioma.
- Vésicule d'aspect normal.
- Pas d'anomalie péritonéale.
- Pas de circulation collatérale.
- Un peu d'ascite séreuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AS 897 (Pr FEROLDI) du 29 Janvier 1974

Le parenchyme est très profondément altéré par une sclérose grèle qui pénètre, dissèque et détruit les lobules. Cette sclérose est relativement peu inflammatoire. Dans les lobules, les cellules sont très altérées avec cytolyse. L'impression est celle d'une hépatite sévère.

L'ascite s'assèche. Le malade sort du service le 18 Février avec les résultats suivants :

- Prothrombine : 78 %
- Bilirubine totale : 21 mg °/₀₀
  conjuguée : 17 - Libre : 4
- Transaminases : S.G.O.T. = 38 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 16 m.U.I./ml.
- l'HB Ag est toujours présent.

Revu le 14/3/74 à la consultation le malade a repris 8 kg depuis sa sortie. Les transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T. sont respectivement à 22 et 11 m.U.I. - Trois semaines plus tard, le taux de bilirubine est normal. L'HB Ag a disparu. Le dosage des transaminase n'est pas pratiqué.

En CONCLUSION : Hépatite survenue sur un foie cirrhotique, responsable vraisemblablement de la décompensation ascitique. Disparition de l'HB Ag.

OBSERVATION N° 28

Madame FOU... Renée (Dossier n° 6.154)

Cette femme de 55 ans, psychopathe, traitée à l'Hôpital du Vinatier depuis plusieurs années est adressée dans le service en raison d'un ictère, apparu il y a trois semaines, fonçant progressivement, accompagné de douleurs abdominales.

A l'entrée, le 19 Janvier 1974, l'examen est négatif. Il y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

DONNEES BIOLOGIQUES

- Prothrombine : 68 %
- Bilirubine totale : 132 mg °/₀₀
  conjuguée : 98
  libre : 34
- Phosphatases alcalines : 78 m.U.I./ml.
- Transaminases : S.G.O.T. = 498 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 444 m.U.I./ml.
- Fer sérique : 234 γ /100 ml.
- Protéines totales : 76 g/l.
  Gamma-globulines : 29 % = 22 g/l.

Une laparoscopie et une P.B.F. sont pratiquées trois semaines après le début clinique.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) le 21 Janvier 1974

L'aspect du foie évoque une hépatite : il est un peu clair, légèrement granité en surface, sans hypertrophie appréciable, d'une consistance un peu ferme, sans être dur.

En CONCLUSION : foie d'hépatite. Pas de cholestase visible.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AS 642 (Pr FEROLDI)

Très petit prélèvement hépatique où s'observent des lésions inflammatoires importantes au niveau des espaces portes, avec présence d'une stase biliaire modérée. Le granulome portable est assez polymorphe avec quelques polynucléaires.

En raison de troubles de conscience difficiles à individualiser dans le tableau psychiatrique, on demande un dosage de l'ammoniémie qui est à 82 γ /100 ml.

La malade sort du service le 14/2/74 avec les résultats suivants :

- Prothrombine : 61 %
- Bilirubine totale : 55 mg °/₀₀
  conjuguée : 46 - Libre 9
- Transaminases : S.G.O.T. = 272 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 175 m.U.I./ml.
- L'HB Ag qui n'a pas été recherché auparavant est négatif.

Réhospitalisation le 23 Février 1974 en raison d'une ammoniémie élevée : (228 γ/100 ml.)

DONNEES BIOLOGIQUES :

- Prothrombine : 60 %
- Bilirubine totale : 33 mg °/₀₀
  conjuguée : 27
  libre : 6
- Transaminases : S.G.O.T. = 144 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 116 m.U.I./ml.
- Fer sérique : 177 γ/100 ml.

L'amélioration est satisfaisante et la malade peut retourner dans son service d'origine.

Elle est réhospitalisée le 25/4/74, car les examens biologiques sont toujours anormaux :

- Prothrombine : 66 %
- Bilirubine totale : 10 mg °/₀₀
  conjuguée : 5 - libre 5
- Transaminases : S.G.O.T. = 64 m.U.I./ml.
  S.G.P.T. = 44 m.U.I./ml.
- Protéines totales : 66 g/l.
  Gamma-globulines : 30,5 % = 20,1 g/l.
- L'HB Ag est positif par I.D. et E.I.D.

On pratique une deuxième P.B.F. le 2/5/74 après quatre mois d'évolution.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le prélèvement examiné présente d'importantes lésions de cirrhose. Il s'agit d'une cirrhose très irrégulière avec de larges territoires fibreux ne contenant que quelques vestiges de travées hépatiques et de zones relativement bien conservées formant de volumineux nodules. Ces aspect évoque une cirrhose post-nécrotique... Les fragments précédents ont été examinés ; il semble que les lésions actuelles soient plus sévères.

La malade sort du service. Elle devait être revue trois mois plus tard.

En CONCLUSION : Hépatite virale prolongée d'évolution cirrhogène, avec une sensible aggravation des lésions entre les deux axamens histologiques. Un point particulier que l'on explique mal, est l'apparition secondaire de l'antigène Australia.

Dates	12/11/71	19/11	29/11	7/12	14/12	18/12	12/4/72	25/4	15/6	27/6
Prothrombine	40	69	40	34	62	50	65	63	73	58
Cholesterol	1,8	1,45	1,50	1,40				1,70	1,95	1,85
Bilirubine										
Totale mg °/oo	56	30	21	17,5	20	18,5	11	13	16,5	9
conjuguée	45	19	16	10	14	11	3	3	10,5	0
Libre	11	11	5	7,5	6	7,5	8	10	6	9
Phosphatases alcalines (UKA)	26	22,5	25,2	19,4	23	29,8	13,2	16	19	29,5
Transaminases										
S.G.O.T. (URF)	250	108	62	90		104	31	41	41	50
S.G.P.T. (URF)	50	35	45	44		32	14	24	14	40
Fer sérique γ/100 ml.	20					30		62	80	
Proteines Tot.			58	65	72	77	68	75	67	65
Albumines	41,4		37	32,5	37	38	45,5	46,5	43,5	45
α_1 Globulines	6		6	5,5	5	5	4,5	5	5	3,5
α_2	8,2		8,5	9	6	8	8	7,5	9	6,5
β	11,3		12	10,5	12	10	10,5	11,5	11,5	12
γ	33,1		36,5	42,5	40	39	31,5	29,5	31	33
HB Ag (I.D.)	+	+				+	+		+	+
(E.I.D.)	+	+				+	+		+	+

Monsieur LAF... Robert (Dossier n° 2.100) - Obs. n° 29

OBSERVATION N° 29

Monsieur LAF... Robert (Dossier n° 2.100)

Ce sujet, éthylique (1,5 l. de vin par jour) ayant subi une cure de dégoût en 1967 sans succès, est hospitalisé pour la première fois dans le service en Septembre-Octobre 1969, pour décompensation ictéro-oedémato-ascitique d'une cirrhose. Une laparoscopie pratiquée à cette époque objective un gros foie cirrhotique, clair, de surface irrégulière. La P.B.F. (N° AM. 18.164) confirme la sclérose. L'HB Ag n'est pas recherché.

Le malade est réhospitalisé en Avril 1970 et en Novembre 1971 pour les mêmes raisons. Lors de cette troisième hospitalisation, le 11/11/71, on apprend par l'interrogatoire que, victime d'un accident de la circulation six mois auparavant, il a fait un séjour à l'Hôpital E. HERRIOT, au cours duquel il a reçu deux flacons de sang.

A l'examen, l'ascite qui est volumineuse, laisse percevoir un foie hypertrophié et dur.

DONNEES BIOLOGIQUES ; (cf tableau)

L'HB Ag est positif en I.D. et E.I.D.

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) du 3 Décembre 1971

Exploration abdominale complète. Le foie est typiquement cirrhotique avec des lésions caractéristiques : coloration claire, consistance ferme, fines nodulations de surface irrégulières, l'ensemble évoquant la sclérose hépatique banale d'origine éthylique. Les lésions n'ont pas progressé de façon importante depuis deux ans, en particulier dans le domaine de l'hypertension portale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AP 17.174 (Dr ROCHET) du 3/12/71

L'aspect est celui d'une cirrhose avec sclérose importante, stéatose très discrète sans surcharge pigmentaire notable, sans suspicion de prolifération tumorale.

En MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : on observe des particules intranucléaires, en assez grand nombre. Il en existe également dans le cytoplasme, mais elles sont peu nombreuses. Certaines paraissent libres, d'autres sont liées au réticulum endoplasmique.

On peut obtenir une amélioration chez ce malade qui sort du service le 3 Janvier 1972.

Il est réhospitalisé le 8/4/72 pour des douleurs lombaires et une hyperthermie à 39° que les examens radiologiques permettent de rattacher à une lithiase du rein gauche. Un nouveau bilan biologique (cf tableau) montre la persistance de l'HB Ag et des perturbations encore importantes.

Une nouvelle laparoscopie (Dr COSENTINO) montre un aspect comparable au précédent.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 12.283 (Pr FEROLDI)

Le fragment présente des lésions de cirrhose. La sclérose est dense, parfois oedémateuse, parfois discrètement inflammatoire. Elle sépare les lobules les uns des autres. Il existe d'importantes altérations circulatoires avec un oedème considérable des sinusoïdes. Çà et là s'observent des cellules dégénératives. L'aspect ressemble à celui antérieurement constaté.

Le malade sort du service, mais on a l'occasion de le revoir une dernière fois, en raison d'une nouvelle poussée d'infection urinaire. A l'entrée, le 15 Juin, les données de l'examen sont identiques. Il n'y a pas d'ascite.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 13.589 (Pr FEROLDI) du 23 Juin 1972

Le prélèvement examiné comporte d'énormes lésions. Il existe une sclérose importante. Cette sclérose est un peu oedémateuse, mais dans l'ensemble déjà bien constituée. A son niveau s'observent quelques néo-canalicules biliaires, des vaisseaux sensiblement normaux et très peu de cellules inflammatoires. Cette sclérose délimite des lobules de petites dimensions dans lesquels les cellules sont hyperplasiques et ballonnisées.

Par rapport aux anciennes biopsies il existe une très nette augmentation de la fibrose et malgré le caractère inflammatoire de cette fibrose, on fait les plus extrêmes réserves pronostiques.

Le malade sort du service le 1er Juillet 1972 conservant son antigène Australia. Il n'a pas été revu depuis.

En CONCLUSION : Episode hépatitique avec HB Ag, survenant chez un cirrhotique, que l'on peut incriminer dans la décompensation.

Dates	4/3/72	7/3	13/3	20/3	28/3	6/4	15/6	24/6	30/6	8/7/74
Prothrombine	56	61	57	56		76	65	53	65	79
Cholesterol g/l	2,30	2,20	2,95	2	2,35		1,90		2,25	2,20
Bilirubine mg °/₀₀										
totale	42,5	31		40,5		28	22	15	9,5	11
conjuguée	28,5	24		21,5		18	11	4	0	0
libre	14	7		19		10	11	11	9,5	11
Phosphatases alcalines (UKA)	21,2		20,6	22,2	22,8	36	26	34	26,6	
Transaminases										
S.G.O.T. (URF)	147	300	140	210		79	112	65	69	35mUI/ml
S.G.P.T. (URF)	60	140	120	290		32	44	33	32	12mUI/ml
Fer sérique γ /100 ml.	182									
Protéines Tot.g/l	75	68	80		78	72	66		70	74
Albumines	29,5	28	28,5	26	30	32	33,5		37	45,5
α_1 Globuline	3	4	4,5	5	5	4	3,5		3	3,5
α_2	5,5	5	6	7	6	7	4		5	9
β	8	10,5	10,5	10	9	9,5	7,5		10	14
γ	54	52,5	50,5	52	50	47,5	51,5		45	28
HB Ag (I.D.)	+		+		0		0	0	0	0
(E.I.D.)	+		+		0		0	+	+	0

Madame COR... Eugénie (Dossier n° 4.411) - Obs. n° 30

OBSERVATION N° 30

Madame COR... Eugénie (Dossier n° 4.411)

Chez cette femme de 72 ans, l'enquête anamnestique révèle :

- l'absence d'intoxication éthylique,
- un ictère à l'âge de 7 ans,
- des crises douloureuses de l'hypochondre droit,
- En Mai 1970, une intervention pour diverticule vésical.. Le chirurgien pratique une moucheture péritonéale, note l'existence d'une grosse vésicule, et un foie d'aspect cirrhotique.

La malade est hospitalisée dans le service le 3 Février 1972 pour décompensation sur le mode ictéro-oedémato-ascitique.

A l'entrée, l'ictère est franc. L'ascite d'abondance moyenne permet de percevoir un foie modérément hypertrophié, sensible à la palpation. L'insuffisance hépatique est déjà notable (prothrombine à 56 %), la bilirubine totale est augmentée à 42,5 mg °/$_{oo}$, la cytolyse modérée - S.G.O.T. : 147 U.R.F. - S.G.P.T. : 60 U.R.F.. Il existe un bloc β γ à l'électrophorèse des protéines. L'HB Ag est positif (cf. tableau)

LAPAROSCOPIE (Dr BERTRAND) le 16 Mars 1972

Malgré l'évacuation d'il y a quarante-huit heures il persiste une quantité assez importante d'ascite dont on évacue 200 cc environ. Il persiste une ascite : sérofibreuse, sur laquelle les anses et le péritoine flottent et gènent considérablement l'abord hépatique. Cependant, le lobe droit est clair, atrophique, dur à la palpation et le siège de nodules de moyenne importance. Il existe des adhérences interhépatodiaphragmatiques. Le lobe gauche n'est pas vu.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AQ 11.649 (Pr FEROLDI) du 16 Mars 1972

Les prélèvements sont de petite taille. Ils sont essentiellement constitués par un parenchyme où s'observent des lésions de cirrhose. Il s'agit d'une sclérose grêle délimitant de petits lobules.Les travées scléreuses sont formées par un collagène relativement jeune, constitué de petites fibres. Ce collagène délimite des lobules de petites dimensions, comportant des cellules qui sont généralement très volumineuses. Le protoplasme est parfois clair, vacuolaire, avec une vague condensation périnucléaire. Certaines cellules sont nécrotiques ou en voie de cytolyse ; d'autres contiennent une petite vacuole adipeuse. Exceptionnellement se voient des amas d'hépatocytes de petite taille. Les sinusoïdes sont mal visibles ; les cellules de Kupffer semblent normales. Les travées périlobulaires sont formées d'un tissu collagène plus important, relativement plus inflammatoire, avec quelques néocanalicules biliaires.

L'examen, après coloration au carmin de BEST montre une grande quantité de glycogène, au niveau de ces cellules claires.

En définitive, cirrhose post-hépatitique. L'aspect volumineux et clair des cellules est peut être en rapport avec une récidive.

EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : on met en évidence quelques particules d'aspect viral, intranucléaires, isolées.

Par ailleurs, au cours de ce séjour, on pratique des radiographies de la région vésiculaire qui objectivent l'existence de trois calculs à facettes, spontanément visibles.

On obtient une amélioration clinique et biologique et la malade sort du service le 12/4/72.

Elle est réhospitalisée du 11/6 au 30/6/72 pour une récidive du syndrome oedémato-ascitique. Les données biologiques sont peu modifiées : Bilirubine totale : 22 mg °/$_{oo}$ - HB Ag négatif en I.D. mais positif en E.I.D. - Hypergammaglobinémie : 33,9 g/l.

Revue à la consultation deux ans plus tard, le 8/7/74, l'état clinique de cette malade de 74 ans est satisfaisant. Il n'y a pas d'hépatomégalie. Elle suit un traitement diurétique intermittant. L'ascite n'a pas récidivé. L'HB Ag est négatif.

En CONCLUSION : Episode viral sur une cirrhose d'origine indéterminée. L'hypothèse d'une sclérose post-hépatitique est vraisemblable.

Dates	3/11 1971	8/11	12/11	13/11	14/11	16/11	18/11	23/11	1/12	7/12	16/12	27/12	15/1/72	2/2/72
Prothrombine	75		56	24		72	32	38	57	94			100	
Bilirubine mg°/₀₀														
totale	79	93	176	192	200	165	188	70	156	60,5	73,5	28	7	5,5
conjuguée	66	77	163	181	183	153	119	57	140	44	61	19	0	0
libre	13	16	13	11	17	12	69	13	16	16,5	12,5	9	7	5,5
Cholestérol									1,95		2,65	2,15	2,30	
Phosphatases Alcalines (UKA)	28,5	24,5			13,5	19,2	20	23,8	26,4	36,8		28,2	18	
Transaminases														
S.G.O.T. (URF)		160		2160	2400	280	300	210	103	250	480	33	37	26
S.G.P.T. (URF)		92		840	1570	140	140	220	95	350	250	33	21	25
Fer sérique γ /100 ml.	25													
Protéines Total.														
Albumines	43	45,2		44,5		45		51	44,5	47		52,8	42	
α1 GLOBULINES %	6,6	5,7		7,8		6		6	6,5	6		5,6	6	
α2	9,1	7,7		7,8		11		6	9	7		7,9	10,5	
β	16,5	14,5		14,4		11		14	15	15		14,6	17	
γ	24,8	26,9		25,5		26		23	25	26		19,1	24,5	
HB Ag (I.D.)	+						0			0	0		0	
(É.I.D.)	+						0			0	0		0	
B.S.P. K_1	1,21%									0,034			0,115	
K_2	0,52%									0,008				

Madame FAU... Marcelle (Dossier n° 4.113) - Obs. 31

OBSERVATION N° 31

Madame FAU... Marcelle (Dossier n° 4.113)

Cette femme de 50 ans, auxilliaire de service dans l'Unité d'Hémodialyse du service de néphrologie, est hospitalisée le 2 Novembre 1971 pour un ictère. L'histoire a débuté mi-octobre par une asthénie, un état pseudo-grippal, des cervicalgies et des myalgies.

A l'entrée, on apprend par l'interrogatoire que la malade s'est piquée à plusieurs reprises avec des aiguilles souillées. A l'examen, le foie est modérément hypertrophié et douloureux.

DONNEES BIOLOGIQUES ; (cf. tableau)

Une dizaine de jours après l'entrée, le tableau clinique et biologique s'aggrave : coma, flapping-tremor...

LAPAROSCOPIE (Dr TRUCHOT) le 12 Novembre 1971 : quatre semaines après le début clinique.

Exploration difficile, malade agitée et confuse. Très petite lame d'ascite sérofibrineuse claire.Pas de cirrhose, ni d'hypertension portale. Lésions typiques d'hépatite subaiguë du foie, qui est très nettement diminué de volume. Lobe gauche très aminci, reposant sur l'estomac dilaté, un peu comme une feuille de papier. Le bord inférieur est très mince ; les faces restent relativement lisses. La coloration est congestive et évoque tout-à-fait une hépatite.

Le lobe droit présente des lésions identiques. Aspect dhépatite évolutive avec atrophie très nette. La surface est simplement un peu irrégulière, sans aucune nodulation cirrhogène, mais également sans zone d'atrophie localisée très intense.

En CONCLUSION : il semble bien s'agir d'une hépatite subaiguë évolutive, inflammatoire, sans lésions de cirrhose, avec plutôt une évolution atrophiante globale. Le foie ne donne pas l'impression de lésion préexistante, en particulier de cirrhose.

La P.B.F. qui est reportée de quarante-huit heures en raison de l'état de la malade est pratiquée sous P.P.S.B., en raison d'un abaissement de la Prothrmbine à 24 %.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° 16.774 (Pr FEROLDI) le 14/11/71

Prélèvement où s'observent des phénomènes de nécrose parcellaire sur un fond d'hépatite séreuse et inflammatoire. L'inflammation siège dans les espaces portes et les travées ; elle est essentiellement lymphomonocytaire. Les lobules sont quelquefois assez bien conservés, plus rarement très nécrotiques, habituellement le siège d'une exsudation oedémateuse dans laquelle se voient quelques histiocytes nécrotiques. Les pigments biliaires sont assez exceptionnels.

- LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE ne met pas en évidence de particules virales.

Une corticothérapie est instituée. L'évolution est favorable, l'état clinique s'améliore rapidement. Les perturbations biologiques persistent. La prothrombine reste basse (38 % le 23/11) ; l'ictère fonce (bilirubine totale : 272 mg °/$_{oo}$ le 24/11).

On pratique une deuxième P.B.F. le 3/12/71 au 45ème jour environ de l'évolution.

EXAMEN HISTOLOGIQUE N° AP 17.275 (Pr FEROLDI)

Le prélèvement montre des lésions d'hépatite chronique infectieuse avec ballonnisation très fréquente des cellules, dégénérescence vacuolaire de certaines cellules, discrète réaction lymphocytaire et par place, amas de bile.

La fibrose est très discrète et reste très oedémateuse. Les lésions paraissent moins importantes sur ce prélèvement que sur le précédent.

La malade quitte le service le 31 Décembre 1971.

Revue en Janvier 1972, il persiste une asthénie. Les examens biologiques sont pratiquement normaux, en dehors d'une hyper γ globulinémie à 24,5 %. La pente d'épuration de la B.S.P. est satisfaisante (K = 0,115).

A l'occasion d'une hospitalisation en Janvier 1972, et lors des consultations ultérieures, jusqu'en Janvier 1974, on note un état des plus satisfaisant. La malade a pu reprendre son travail.

En CONCLUSION : Hépatite aiguë grave, le coma est survenu au 25ème jour de l'évolution qui a finalement été favorable. Il n'y a pas eu de contrôle histologique mais le recul atteint est maintenant supérieur à deux ans. A noter la disparition relativement précoce de l'HB Ag, antérieure à l'aggravation clinique.

II - L'HEPATITE VIRALE

L'HISTOIRE & SES REBONDISSEMENTS

Une des affections les plus fréquentes en pathologie hépatique, observée de tout temps, répandue dans le monde entier et décrite il y a longtemps fait actuellement figure de "jeune" maladie. En effet, les principales étapes qui ont marqué l'histoire de l'hépatite virale pour la rendre à ce point actuelle, se sont échelonnées durant les dernières décennies.

Les armées en campagne, au cours de conflits anciens comme la guerre de Secession, ou plus récents comme les deux guerres mondiales, la guerre de COREE ou celle d'ALGERIE, ont été frappées d'épidémies et ont fourni un important terrain d'étude. Mais les troupes n'ont pas été seules atteintes et dans les populations civiles, l'hépatite a également sévi sous forme de cas sporadiques ou de petites épidémies dans les collectivités.

I - DE L'ICTERE A L'HEPATITE SERIQUE

1°)- La "Préhistoire"

Pour en arriver à la notion d'hépatite virale, il a fallu que se réalise le démembrement des affections ictériques. En 1865, VIRCHON concevait que la maladie était due à un état catarrhal de la muqueuse duodénale avec tuméfaction de la papille, obstruée par un bouchon muqueux. La nature infectieuse des ictères ne fut soupçonnée qu'après les travaux de WIDAL, LEMIERRE et ABRAMI montrant que des germes divers et en particuliers des salmonelles, pouvaient déterminer des ictères par lésion du parenchyme hépatique. En 1914, INADA et IDO individualisent l'ictère de la LEPTOSPIROSE Ictéro-hémorragique avec la découverte du spirochete et posent le problème des hépatites infectieuses. A la même époque, DA COSTA et TROISIER réunissent sous le terme de "troisième ictère" d'autres ictères épidémiques au sujet desquels on s'étonnait de ne pouvoir mettre en évidence de contamination inter-humaine. En 1918, GARNIER et REILLY observent plusieurs cas d'atrophie jaune sans rapport avec la leptospirose et opposent l'ictère grave spirochétosique à l'atrophie jaune aiguë du foie de ROKITANSKY - FREDRICHS.

En 1923, EPPINGER démontre que l'affection est due à une atteinte du parenchyme hépatique. En 1920, CHABROL et DUMONT, observant une épidémie familiale, émettent l'hypothèse que certaines hépatites infectieuses constituent une affection autonome de nature probablement virale.

2°)- Deux types d'hépatites

Une étape importante est franchie entre 1939 et 1945 avec les travaux de FINDLAY et Mac CALLUM, HAVENS et NEEFE (rappelés par KRUGMAN (91) et ZUCKERMAN (195) par la distinction de deux types d'hépatites virales :

- L'hépatite infectieuse ou "infectious hepatitis" ou à virus "A" transmise par voie orale par l'intermédiaire de produits souillés par les selles contenant le virus. L'incubation est courte (15 à 40 jours) et la maladie évolue sur un mode épidémique.

- L'hépatite sérique ou "sérum hepatitis" ou à virus "B" provoquée par l'introduction par voie parentérale d'un virus présent dans le sang. L'incubation est longue (40 à 160 jours).

En 1967, KRUGMAN, GILES et HAMMOND (91), publient l'expérimentation qu'ils mènent depuis trois ans chez les débiles mentaux de l'Institution de WILLOWBROOK aux Etats-Unis où l'hépatite virale sévissait depuis 12 ans à l'état endémique, provoquant des cas pour la plupart anictériques. Ils réalisent un mélange de sérums prélevés avant le début de l'ictère et inoculent les pensionnaires nouvellement admis, par voie orale, puis six mois plus tard par voie intra-musculaire. Certains sujets font deux hépatites successives - l'une à incubation courte (M.S.I. - M étant l'initiale d'un de leurs malades) après inoculation orale, et longue (M.S.2) après injection parentérale. Ces travaux confirment d'une part la distinction entre l'hépatite "A" infectieuse I.H. (M.S.1) et l'hépatite sérique S.H. (M.S.2) ; d'autre part, ils apportent cette notion nouvelle que l'hépatite sérique peut se transmettre par voie orale, mais avec une dose 5 fois plus élevée. L'incubation est alors plus longue que par voie parentérale (98 jours en moyenne contre 65).

II - DE L'ANTIGENE AUSTRALIA A L'HEPATITE HB Ag +

1°) La découverte de l'Antigène Australia a été fortuite. A partir de 1961, l'équipe de BLUMBERG à L'INSTITUTE OF CANCER RESEARCH de PHILADELPHIE, étudiant les groupes sériques des béta-lipoprotéines observe que les sérums de deux hémophiles polytransfusés donnent une ligne de précipitation en regard du sérum d'un aborigène Australien. Ils appellent Australia cet antigène bien différent des béta-lipoprotéines précédemment décrites par ses propriétés immunologiques et moléculaires. Il s'agit d'une alpha-globuline.

Ultérieurement, en recherchant systématiquement cet antigène dans le sérum de sujets présentant des affections diverses et provenant d'horizons géographiques variés, BLUMBERG l'observe avec une particulière fréquence (11,1 %) dans les leucémies en particulier les leucémies aiguës (21), si bien qu'il se demande si sa présence ne peut pas prendre une certaine valeur dans le diagnostic précoce d'une leucose aiguë. Cependant il le trouve plus souvent encore dans la lèpre lépromateuse et chez les mongoliens (30 %) vivant en communautés où l'on observe des hépatites virales. Etudiant sa répartition géographique il le trouve dans 0,1 % de la population des ETATS-UNIS, 6 % de celle du VIETNAM et jusqu'à 20 % au PEROU.

2°) L'Antigène S.H.

A la même époque PRINCE met en évidence un antigène qu'il appelle S.H. parce qu'il le retrouve dans le sang durant la période d'incubation de l'hépatite sérique et jamais dans l'hépatite épidémique.

Poursuivant la recherche de l'Antigène dans différentes affections, BLUMBERG l'associe plus étroitement à l'hepatite virale (22). C'est dans cette affection qu'il le retrouve avec la plus grande fréquence, plus dans l'hépatite post-transfusionnelle (41 %) que dans l'hépatite infectieuse (22 %).

3°) Identité des deux Antigènes - Antigène de l'hépatite sérique

Après échange des sérums-tests par BLUMBERG et PRINCE (137), ce dernier reconnaît l'identité S.H. = HB Ag, mais l'appartenance à l'un des deux types d'hépatites n'est pas établie.

KRUGMAN et GILES (91), recherchant l'HB Ag dans les sérums qu'ils avaient utilisés dans leur expérimentation de WILLOWBROOK confirment la théorie de PRINCE en retrouvant l'antigène Australia dans 97 % des cas à la phase d'inoculation de l'hépatite M.S. 2 et jamais dans l'hépatite MS 1.

On peut donc admettre l'identité entre l'antigène Australia et l'antigène S.H. et leur association avec l'hépatite sérique à longue incubation.

III - PATHOLOGIE DE L'HEPATITE VIRALE

Les connaissances plus précises dans la pathologie de l'hépatite virale datent d'une époque récente. En effet, pendant longtemps, le seul matériel disponible n'a été représenté que par des pièces d'autopsie de sujets atteints de formes mortelles. Les quelques études histologiques des formes bénignes étaient limitées aux rares biopsies chirurgicales et aux quelques cas où des malades souffrant d'une hépatite virale mouraient d'une cause intercurrente. A cet égard, les travaux datant de la première guerre mondiale ont un intérêt historique, puisque les premiers documents démontrant la réalité de l'atteinte de la cellule hépatique furent apportés par EPPINGER qui décrivit les lésions histologiques des cellules hépatiques chez trois soldats qui avaient été tués alors qu'ils étaient atteints d'un ictère catarrhal. Des études ultérieures confirmèrent la réalité de l'atteinte cellulaire et le terme d'hépatite fut préféré à celui d'ictère catarrhal.

C'est en définitive l'usage largement répandu de la ponction biopsie hépatique introduite en 1939 par ROHOLM et IWERSEN qui permit de faire une étude plus systématique de l'hépatite virale, en apportant les éléments nécessaires pour en apprécier la notion, en suivre l'évolution et en découvrir les complications. (8-16-17-18-32-35-46-48-82-94-95-114-117-118-119-132-134-144-153-162-175-188-189-201).

I - LES LESIONS ELEMENTAIRES

Elles sont associées de façon différente selon l'intensité de l'atteinte et varient au cours de l'évolution de la maladie.

A/- Les Altérations Parenchymateuses

1°) Les altérations parenchymateuses dégénératives et nécrotiques

Les lésions élémentaires les plus particulières de l'hépatite virale sont la ballonnisation, la clarification cytoplasmique et la nécrose acidophile. En réalité, aucune n'est réellement spécifique.

a)- La clarification cellulaire ou dégénérescence ballonnisante :

Il s'agit de la lésion la plus fréquemment observée. Elle constitue un stade encore reversible. L'hépatocyte est augmenté de volume, (jusqu'à deux ou trois fois sa taille normale), grossièrement arrondi (Balloon cells). Le cytoplasme est clair et semble vide. La charge glycogénique est faible ou nulle. Des images de vacuolisation non lipidique et de gonflement hydropique (Water-cells) peuvent s'observer.

b)- La nécrose acidophile ou dégénérescence homogène, caractérisée par des altérations nucléaires et cytoplasmiques plus profondes, constitue un stade irréversible.

La basophilie de la cellule est son meilleur test d'intégrité fonctionnelle (POPPER). Elle est alors diminuée de manière variable. Le cytoplasme prend une teinte éosinophile homogène, plus rarement finement granuleuse. Par la suite, la cellule se rétracte, et ses contours paraîssent angulaires et irréguliers.

La structure chromatinienne du noyau s'atténue et disparaît donnant à cette formation un aspect foncé et hyperchromatique. Plus tard le noyau se fragmente ou disparaît. La cellule tend à s'isoler de ses voisines et à s'arrondir, réalisant à un stade ultime un amas globulaire, hyalin, réfringent et homogène.

Ainsi se constituent des corps acidophiles qui sont isolés, sans contact avec les cellules voisines, localisées dans les sinusoïdes ou parfois dans des cellules de KUPFFER après phagocytose. C'est cet aspect que COUNCILMAN en 1890, avait décrit à la partie moyenne du lobule, dans la fièvre jaune et qu'il considérait comme histologiquement spécifique de la maladie ; cependant, bien qu'ils soient caractéristiques, les corps de COUNCILMAN ne sont pas pathognomoniques. Ils sont comparables à d'autres inclusions observées dans différentes atteintes, qu'elles soient ou non d'origine virale (8), comme les corps de MALLORY. Des modifications semblables existent chez l'animal après exposition à de faibles pressions en oxygène ou assez rapidement (dix à trente minutes) après hépatectomie des deux tiers chez le rat (151) mais ces inclusions sont différentes de celles de l'hépatite virale.

c)- La nécrose autolytique

C'est une altération très particulière du parenchyme hépatique qui s'observe dans les formes graves. Les structures nucléaires et cytoplasmiques, après un stade bref de vascuolisation non lipidique du cytoplasme, se lysent en totalité. Cette nécrose du parenchyme laisse intacte l'armature grillagée, si bien qu'il persiste des logettes incomplètement occupées par des débris cellulaires amorphes. Par sa brutalité, elle évoque un processus de digestion enzymatique. Pour POPPER et SCHAFFNER (134), elle résulterait de l'infection massive de la cellule hépatique par le virus. Pour NEZELOFF (99), les altérations sont particulières au matériel d'autopsie et sont plus liées à l'autolyse cadavérique qu'à une atteinte originale de la cellule hépatique.

d)- La Stéatose

Exceptionnellement décrite au cours des hépatites virales, elle est généralement liée à des phénomènes d'anoxie ou de carence surajoutés. Cependant, dans certains cas aigus ou suraigus, s'observe parfois une forme de dégénérescence cellulaire comportant une vacuolisation intense du cytoplasme avec altérations profondes des noyaux (LIPOPHANERESE dégénérative). Il s'agit d'une dégénérescence, jamais d'une surcharge.

Les groupements lésionnels se font de manière variable dans le lobule. Schématiquement, peuvent être distinguées des altérations focales, dispersées sans ordre, des altérations zonaires, situées au centre, à la partie moyenne ou à la périphérie du lobule, et aussi des altérations diffuses.

2°) Les altérations parenchymateuses régénératrices

Les phénomènes de régénération sont très fréquents au cours des hépatites. Ils débutent à un stade précoce.

a)- La régénération directe par division mitotique et amitotique (8) d'hépatocytes différenciés.

Des cellules qui se distinguent par leur petite taille, leur contour polyédrique, la basophilie intense de leur cytoplasme apparaissent. Ce dernier est riche en mitochondries et en ribosomes : d'où une intense activité enzymatique.

Dès la première semaine, des figures de mitose sont vues tandis que plus tard, s'observent de manière assez habituelle des cellules plurinucléées qui ont vraisemblablement la même signification de régénération.

b) - La régénération indirecte reste très discutée en FRANCE par ORCEL (117), mais semble admise par NEZELOFF (114). Elle se ferait à partir de néo-canalicules biliaires. Le processus semble exceptionnel et ne serait en cause que dans les zones où du fait de l'importance des destructions, ne persistent plus que des canalicules biliaires.

La topographie de la régénération et l'architecture qui en résultent sont fonction des lésions qui en ont été à l'origine.

- Dans les nécroses isolées, existe une conservation habituelle de la trame des fibres grillagées. Les cellules de régénération s'orientent selon les travées en suivant les mailles du réticulum, et la "restitutio ad integrum" est la règle.

- Dans les cas de nécrose importante, la régénération est massive, exubérante. Des cellules jeunes, nombreuses, tassées les unes contre les autres écrasent les sinusoïdes. La disposition en travées est perturbée, mais les mailles du réticulum étant restées en place, les cellules retrouvent un arrangement trabéculaire.

- Dans les nécroses massives, qui ont intéressé un lobule entier, la restitution se fait sans systématisation. Les éléments cellulaires ne forment pas de travées mais des cordons et des massifs pleins, l'ensemble a un aspect adénomateux. Cette irrégularité architecturale associée à une vascularisation anarchique rend probablement ces nodules peu fonctionnels.

B/- Les altérations Mesenchymateuses

Constantes et persistant longtemps après la disparition des lésions parenchymateuses, elles intéressent l'espace porte et le lobule.

1°) L'espace porte

Des phénomènes vasculaires et inflammatoires importants y sont constants et précoces. Il est infiltré de nombreux éléments, principalement d'histiocytes et ultérieurement de lymphocytes, de plasmocytes, de quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Cet infiltrat n'est pas disposé autour des canaux biliaires mais réparti de manière diffuse ou accumulé autour des canaux lymphatiques dilatés contenant un matériel riche en protéines. Un liquide d'oedème prenant faiblement les colorants sépare les fibres collagènes de l'espace porte. Une fibrillogénèse collagène s'associe à l'infiltrat inflammatoire.

Le nombre des canalicules est augmenté principalement à la périphérie de l'espace porte. L'épithélium est habituellement normal. A un stade ultérieur, s'observent des mitoses des cellules épithéliales et un exsudat intra-luminal.

Dans les cas ou existent des modifications histologiques importantes, l'inflammation portale déborde la périphérie du lobule. Il s'ensuit souvent une dégénérescence et une nécrose des hépatocytes des régions concernées et un collapsus de la trame.

L'évolution de ce granulome portal est variable. Il peut disparaître totalement, ou persister et s'accompagner d'une prolifération conjonctive.

2°) Le lobule hépatique

Une des principales caractéristiques , est la prolifération et la mobilisation des cellules de KUPPFER. Leur cytoplasme se charge abondamment de ribonucléine et devient très basophile. Elles manifestent en outre leur propriété macrophagique du fait de la présence de fines granulations de lipofuschine qui sont probablement des produits de dégradation des cellules, car elles s'observent parfois en petite quantité dans les hépatocytes. Elles se chargent également de pigments biliaires ou ferrugineux.

L'infiltration cellulaire inflammatoire intra-parenchymateuse apparaît secondairement à la nécrose. Constituée surtout de cellules mononucléées, lymphocytes, plasmocytes, parfois de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, elle s'accumule principalement autour de foyers de nécrose hépatocytaire.

Les capillaires au centre du lobule sont dilatés ou congestifs, une extravasation autour des cellules nécrotiques n'est pas exceptionnelle. Par place la lumière des capillaires sinusoïdes apparaît obstruée par des cellules de KUPPFER mobilisées, des cellules inflammatoires, et des débris protéiques.

La trame réticulinique est intacte dans la plupart des hépatites et ne reflète qu'à peine les altérations du parenchyme. Cependant lorsque des régions du lobule sont totalement déshabitées par les hépatocytes, la trame se collabe et ses fibres apparaîssent plus épaisses.

La paroi des veines centro-lobulaires est souvent épaissie de manière diffuse et homogène. Ses fibres collagène sont séparées par une substance protéique amorphe qui provient peut-être de la désintégration cellulaire, car elle s'observe habituellement lorsque les hépatocytes de la région centro-lobulaire sont nécrotiques.

C/- La stase biliaire

La stase biliaire est variable au cours de l'hépatite. Souvent minime, elle est marquée d'une part, par l'infiltration de certains hépatocytes à leur pôle biliaire, surtout dans la région centro-lobulaire, et des cellules de KUPFFER, par des grains de pigments biliaires; d'autre part, par la présence de microthrombi biliaires dans les capillicules biliaires. Pour NEZELOFF, deux points négatifs sont importants : il n'y a pas d'infarctus biliaire et, en principe, pas de surcharge biliaire des canalicules des espaces portes.

D/- La sclérose

C'est une néoformation de tissu conjonctif dont l'aboutissant est la constitution de septa ou l'épaississement et la densification de formations préexistantes.

On distingue des septa fibreux "actifs" probablement formés par l'activité fibroblastique et contenant habituellement des cellules inflammatoires. Leurs contours peuvent être mal limités puisqu'il y a le plus souvent une nécrose hépatocytaire contiguë, de même qu'à la limite des espaces portes à partir desquels ils s'étendent. Ce type de sclérose est inflammatoire et évolutive, et, dans une certaine mesure, sa résolution serait possible pendant longtemps.

En revanche, la sclérose peut succéder à des destructions parenchymateuses plus ou moins étendues. C'est une sclérose cicatricielle "passive", formée par la condensation de fibres de réticuline pré-existantes. Les septa

passifs contiennent moins de cellules inflammatoires excepté là où ils rejoignent les espaces portes, mais on peut y observer des phagocytes et des vaisseaux sanguins dérivés des sinusoïdes.

Cette distinction entre les septa actifs et passifs permet de faire la distinction entre les effets de la nécrose hépatocytaire récente, purement mécaniques et la néoformation de tissu fibreux.

II - TABLEAUX ANATOMIQUES ET CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE

A/- Les tableaux histopathologiques initiaux

Anatomiquement, on peut, selon POPPER et SCHAFFNER (134) classer toute hépatite virale dans l'une des trois catégories suivantes :

1)- La nécrose ponctuée ou disséminée (spotty necrosis)

C'est une nécrose focale touchant quelques hépatocytes ou, à un degré de plus, une nécrose parcellaire ou zonaire (nécrose en aires ou "piece-meal necrosis"), intéressant une zone plus systématisée du lobule hépatique. Il s'agit le plus souvent de la région centro-lobulaire. C'est l'aspect histologique réalisé dans l'hépatite anictérique, l'hépatite aiguë ictérique, l'hépatite à rechute.

2)- La nécrose massive

Elle est étendue à un ou plusieurs lobules ou segments, éventuellement à la totalité du parenchyme hépatique, survenant d'emblée, ou secondairement, après plusieurs poussées de nécroses parcellaires progressivement confluentes. Elle correspond aux formes graves de l'hépatite virale.

3)- La cholestase intrahépatique sans nécrose

A ce atteintes hépatocytaires s'associent des altérations du mésenchyme portal et vasculaire, dont l'importance trouve son expression dominante dans les formes subaiguës et chroniques. Ces associations lésionnelles étant variables, les tableaux qui en résultent sont très polymorphes et il n'est pas possible d'établir des corrélations strictes entre la scène clinique et l'aspect anatomopathologique des hépatites virales, d'autant qu'avec les fragments prélevés par ponction biopsie, l'étude ne porte que sur une petite zone de tissu hépatique.

Aucun caractère histologique n'est, en somme, pathognomonique de telle ou telle forme d'hépatite. Les lésions varient suivant la gravité de la maladie, la date du prélèvement et la longueur de l'évolution, une évolution suffisamment prolongée étant nécessaire à la constitution de certaines modifications, si bien que toute classification histopathologique ne peut être qu'anatomo-clinique.

B/- Formes anatomo-cliniques et évolutives

On peut admettre avec BIANCHI et Coll. (18) que l'hépatite virale aiguë peut avoir plusieurs modalités évolutives : la guérison complète avec "restitutio ad integrum", la guérison avec persistance de modifications cicatricielles, les rechutes, la nécrose massive mortelle, l'hépatite chronique persistante ou l'hépatite chronique active et la cirrhose.

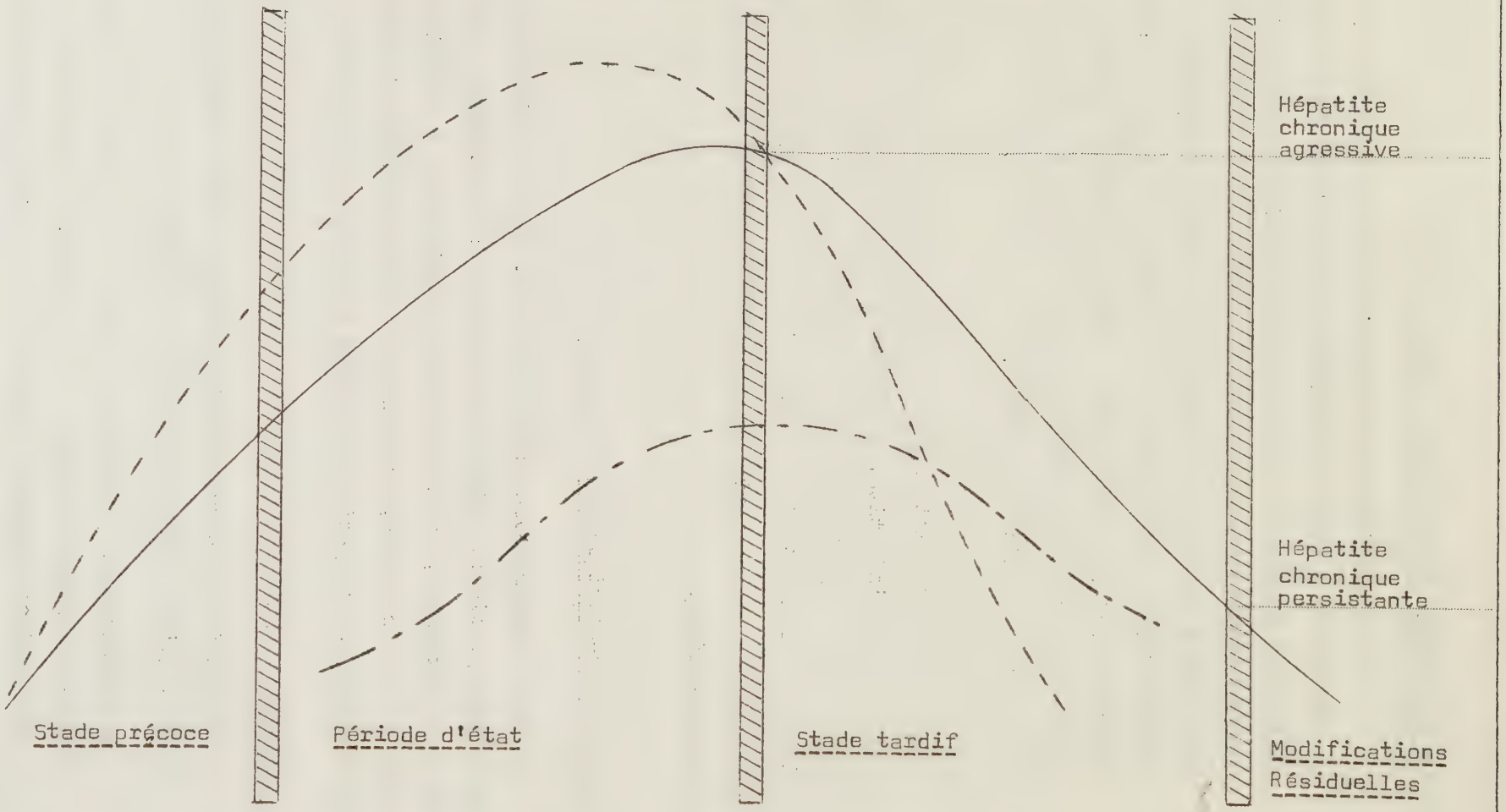
1°) Les hépatites virales bénignes :

a/- Les altérations observées sont identiques DANS L'HEPATITE VIRALE COMMUNE, qu'il y ait cliniquement un ictère ou non.

- En laparoscopie, le foie est augmenté de volume, de couleur rouge brun. Sa surface est lisse et brillante. Après quelques jours, ell elle apparaît grisâtre et ridée du fait d'un léger épaississement de la capsule. Dans certains cas, cependant, l'aspect laparoscopique peut être normal.

L'EVOLUTION DE L'HEPATITE VIRALE AIGUE

d'après BIANCHI et Coll. (18)



- Histologiquement des lésions parenchymateuses s'associent à des atteintes parenchymateuses.

Les lésions hépatocytaires sont surtout centro-lobulaires, mais peuvent paraître plus diffuses atteignant les régions médio-lobulaires. Elles sont polymorphes : (clarification, ballonnisation ou homogénéisation acidophile, petits foyers de nécrose avec infiltrats à cellules rondes. Les images de corps de COUNCILMAN sont exceptionnelles. Les phénomènes de régénération précoces, se traduisent par la multiplication de cellules polyédriques. Ses images de mitoses sont rares mais la binucléation est fréquente. Dans cet ensemble, existe donc un polymorphisme cellulaire important donnant sur les biopsies un aspect bigarré évocateur avec distorsion de l'architecture lobulaire.

Les infiltrations mésenchymateuses sont surtout portales, comportant un infiltrat cellulaire lymphomonocytaire et, à un degré moindre, lobulaire avec une réaction KUPPFERIENNE diffuse, accumulation de pigments intracellulaires et un épaississement discret de la trame réticulirique.

L'ictère tissulaire est variable, souvent net.

L'intensité et la proportion des lésions histologiques sont fonction de l'époque à laquelle elles sont observées. En 1971, un groupe international de pathologistes (18) a tenté de schématiser l'évolution de l'hépatite virale aiguë en quatre stades sans qu'il soit possible de définir une séparation nette entre ces différentes phases.(cf tableau).

1 - Le stade précoce est peu connu puisque les observations histologiques sont peu nombreuses. Néanmoins existe une augmentation des mitoses hépatocytaires ou une prolifération des cellules bordant les sinusoïdes.

2 - La période d'état correspond au tableau ci-dessus décrit, avec l'aspect bigarré de l'ensemble et la prédominance de l'atteinte hépatocytaire dans la région centro-lobulaire.

3 - A un stade plus tardif de l'évolution, un degré variable de collapsus et de condensation des fibres de réticuline est fréquent. Des phagocytes se chargent de pigments, d'abord dans les lobules, puis dans les espaces portes. Ces derniers sont élargis et l'accentuation de cet aspect peut aboutir à des figures d'espace portes reliés entre eux, sans qu'il y ait interférence avec l'architecture lobulaire. Cet aspect n'a pas, en soi, de signification péjorative.

4 - La dernière phase est celle des modifications résiduelles indiquant qu'il y a eu une hépatite récente ou presque guérie. S'observent un polymorphisme hépatocytaire, principalement autour de la veine centrolobulaire, des foyers d'infiltration inflammatoire dans les lobules, une infiltration cellulaire des espaces portes et un certain degré de fibrose, intéressant les espaces portes et s'étendant à partir d'eux. La nécrose cellulaire est discrète ou absente.

b)- Les hépatites cholestatiques

Les signes de cholestase sont souvent peu marqués dans l'hépatite commune bénigne et quand ils existent, ne dépassent guère la quatrième semaine de l'évolution clinique. Dans certains cas, cependant, ils peuvent être importants, prédominants et prolongés.

La laparoscopie montre alors classiquement un gros foie vert ou brun foncé avec une vésicule vide ; mais il peut être de volume normal, clair ou seulement tacheté.

1 - Dans l'hépatite virale aiguë cholestatique ou cholangiolitique, les signes de cholestase intrahépatique sont prédominants, marqués par la présence de thrombi biliaires souvent volumineux. Une réaction inflammatoire portale et périportale existe, mais les lésions parenchymateuses sont minimes rendant le diagnostic histologique délicat.

2 - L'hépatite prolongée cholestatique

C'est l'hépatite commune qui prend secondairement un caractère cholestatique.

Si au début de l'ictère, les altérations sont évocatrices, les lésions parenchymateuses, généralement moins nettes, correspondent à celles de l'hépatite virale commune. Secondairement la stase prédomine et les lésions hépatocytaires s'atténuent, tandis que persiste une réaction inflammatoire au niveau des espaces portes.

2°) Les hépatites graves

Elles sont exceptionnelles . Trois variétés sont habituellement décrites.

a/- Hépatite fulminante (LUCKE et MALLORY). C'est la forme suraiguë ou hépatite foudroyante (O.M.S.) dont l'évolution totale ne dépasse pas dix jours.

En laparoscopie, le foie est pâle, sa surface paraît légèrement granitée, son bord inférieur est souvent mince.

A l'examen histologique, le parenchyme hépatique est le siège de phénomènes diffus de nécrose autolytique. Seule une bordure d'hépatocytes persiste dans certains cas à la périphérie du lobule. La disparition des cellules laisse entre les sinusoïdes des logettes dans lesquelles existent seulement quelques débris cellulaires. L'absence de tout phénomène de régénération est un élément histologique important. Le réseau réticulinique est conservé, sauf parfois au centre du lobule où peut être noté un certain degré de collapsus et de condensation avec des fibres prenant facilement les colorants.

Des infiltrats inflammatoires, en outre, existent, constitués essentiellement de lymphocytes et de monocytes prédominant à la périphérie du lobule. Les macrophages sont nombreux, chargés de

grains de lipofuschine. Les images d'endophlébites centro-lobulaires sont fréquentes. Les figures de stase biliaire sont rares et s'observent sous forme de thrombis biliaire dans les zones où l'autolyse n'est pas complète.

b)- Hépatite aiguë

C'est l'atrophie ou nécrose aiguë, d'évolution plus longue, atteignant quelques semaines, réalisant le plus souvent le tableau clinique de l'ictère catarrhal aggravé et l'aspect histologique de l'atrophie jaune aiguë du foie.

- Macroscopiquement, l'aspect du foie est assez évocateur : diminué de volume, de manière d'autant plus importante que l'évolution est plus courte, il peut atteindre la moitié ou le tiers de son poids normal. L'atrophie est maximum vers la cinquième semaine, époque à laquelle les phénomènes d'hyperplasie compensatrice provoquent une réexpansion du volume de l'organe. La surface est lisse, de couleur chamois ou jaune-verdâtre associée parfois à des zones grises ou rougeâtres lui donnant un aspect très bigarré. A la coupe se retrouve cet aspect avec alternance de zones fermes jaune chamois (correspondant à l'atrophie jaune), et de zones rouges (atrophie rouge).

- En microscopie optique, les corrélations entre les altérations histologiques et les zones jaunes et rouges sont variables.

  * Pour GARNIER et REILLY, les zones d'atrophies jaunes seraient le résultat d'une altération cellulaire élémentaire, caractérisée par une stéatose dont les gouttelettes tendraient à confluer. Parallèlement, le tissu conjonctif devient hyperplasique du fait de modifications de la trame réticulinique. Cette prolifération s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire et serait responsable de la disparition complète des éléments parenchymateux. La congestion des capillaires sanguins et l'extravasation sanguine donneraient de leur côté l'aspect macroscopique d'atrophie rouge.

* A l'opposé, LUCKE et MALLORY font des zones rouges des régions étendues de nécrose acidophile prédominant dans la région centre-lobulaire avec respect de la trame réticulinique et intégrité des sinusoïdes. Les images d'endophlébite et de thrombose centro-lobulaire sont nombreuses. L'infiltration cellulaire inflammatoire des espaces portes est importante. Mais de manière plus remarquable, il y a une pullulation de pseudo-canalicules biliaires principalement à la périphérie du lobule, dans les foyers de nécrose.

Ces aspects s'associent à des phénomènes d'hyperplasie grossièrement nodulaire du parenchyme restant, avec hyperplasie cellulaire et surcharge biliaire, en plaques plus ou moins larges, l'ensemble ne ressemblant que de loin à l'architecture normale du lobule. Ce parenchyme néo-formé qui est mal vascularisé dégénère secondairement. Ces aspects correspondraient aux zones jaunâtres observées à la coupe.

c)- Les formes subaiguës ou formes tardives de CAROLI - ou hépatites subaiguës malignes - hépatites évolutives ou subaiguës, selon la terminologie de l'O.M.S.

L'évolution de ces formes est plus longue et s'étend de quelques semaines à quelques mois. Leur frontière avec certaines cirrhoses post-hépatitiques évoluant d'un seul tenant avec l'épisode aigu initial, n'est pas toujours facile à tracer. L'association de nécrose étendue, de fibrose, de regénération est leur caractéristique essentielle.

- Macroscopiquement, le foie est diminué de volume, pesant entre 1000 et 1500 g. Des nodules jaunâtres séparés par des dépressions, donnent à sa surface un aspect irrégulier.

- Histologiquement, la NECROSE atteint certains lobules en totalité ou plusieurs lobules voisins, mais ces lésions nécrotiques, réparties irrégulièrement dans l'ensemble de l'organe, ne sont pas systématisées. Dans ces zones nécrosées ne persistent, après la disparition des cellules, que l'armature de soutien du lobule, la trame réticulinique

collabée, des espaces portes et une prolifération de pseudo-canalicules biliaires. Une fibrose va s'associer à ces derniers éléments, d'abord discrète, mais évidente avec les colorations spéciales ; elle peut s'étendre et devenir parfois disséquante.

Parallèlement se développent des nodules de régénération dont la vascularisation médiocre est responsable de la nécrose secondaire.

Si le critère de durée permet de trancher entre hépatite subaiguë ou ictère aggravé, ce sont les lésions nécrotiques qui permettent de différencier l'hépatite subaiguë de la cirrhose proprement dite, dans laquelle prédomine la régénération nodulaire sur les lésions cytolytiques.

3°) Les hépatites chroniques

(30-34-49-53-58-80-106-124-135-139-146-168-177-191).

Une confusion a longtemps régné sur le concept de l'hépatite chronique, certains auteurs décrivant sous ce terme, des tableaux cliniques et évolutifs, et des aspects anatomiques différents.

Un premier critère diversement apprécié a été celui de la durée. BARKER en 1945 fixe à quatre mois l'évolution maximale de l'hépatite aiguë et qualifie de chronique ce qui va au-delà. NEEFF (1955) pense qu'une hépatite qui dure plus de quatre mois mais qui guérit avant dix-huit mois n'est qu'une hépatite prolongée. Pour BECKER et SHERLOCK on ne peut parler de chronicité que lorsque l'inflammation persiste plus d'un an après l'épisode aigu.

Pour d'autres les arguments de durée n'ont qu'une valeur relative, le diagnostic d'hépatite chronique reposant essentiellement sur des bases histologiques.

En définitive, il semble nécessaire de tenir compte de la durée d'évolution du processus hépatitique et actuellement on admet que l'hépatite chronique est une hépatite dans laquelle le tableau clinico-biologique évolue depuis plus de six mois.

En 1968, un groupe international de pathologistes (De GROOTE et Coll.) (49), lors d'une réunion de l'Association Européenne pour l'étude des maladies du foie, a tenté de clarifier le sujet en proposant une classification qui a le mérite d'être simple et généralement admise, reposant sur l'aspect microscopique et tenant néanmoins compte des données cliniques.

a/- L'hépatite chronique persistante

Une infiltration inflammatoire chronique à prédominance portale est nette, mais l'architecture lobulaire est conservée, la fibrose est absente ou reste minime. Les limites entre les espaces portes et le parenchyme sont généralement bien marquées et les lésions portales sont très inégales d'un espace à l'autre. La "Piece meal necrosis" est très peu prononcée ou absente. Des altérations d'hépatite aiguë peuvent être surajoutées.

b/- L'hépatite chronique agressive

Elle s'oppose à la précédente par une infiltration chronique inflammatoire de l'espace porte, s'étendant dans le parenchyme hépatique. La fibrose portale s'étend en dehors de l'espace donnant d'une part des septa intra-lobulaires disséquant les lobules et, d'autre part, des septa inter-lobulaires réunissant souvent les espaces entre-eux. Cette sclérose est inflammatoire. L'activité est caractérisée par la "piece meal necrosis" et par l'inflammation. Des caractéristiques d'hépatite aiguë peuvent également surajoutées.

Selon l'intensité des lésions, De GROOTE et Coll. distinguent deux variétés :

- Soit une forme modérée avec absence de formations septales intra-lobulaires. Elle évolue vers la guérison en moins de deux années.

- Soit une forme sévère, avec septa fibreux intra-lobulaires et distorsion artitecturale. Elle peut évoluer vers la cirrhose en quelques années.

Il n'existe donc pas de lésions histologiques spécifiques de l'hépatite et si l'on peut admettre qu'elle entre naturellement dans le cadre de l'évolution possible de l'hépatite aiguë, ses rapports avec l'atteinte virale restent problématiques car la séquence hépatite aiguë-hépatite chronique n'est pas constamment observée, certaines formes paraissant chroniques d'emblée.

4°) Le Foie cicatriciel

C'est une lésion définitive, mais non évolutive, observée après la cessation de la cytolyse et la disparition des lésions inflammatoires. Le parenchyme hépatique n'a été le siège d'aucun phénomène de régénération, cliniquement les signes sont discrets ; c'est la "dyspepsie neurasthénique post hépatitique" de POPPER et SCHAFFNER (134). Les altérations biologiques sont nulles ou minimes.

Macroscopiquement, le foie cicatriciel est plutôt dur avec en surface un aspect macro-nodulaire. Histologiquement, persistent des cicatrices fibreuses, définitivement, avec un pronostic favorable sous réserve de l'installation d'un syndrome d'hypertension portale dû aux modifications possibles de l'architecture vasculaire, secondaires aux destructions parenchymateuses.

Mais si ce foie cicatriciel est souvent évoqué, la notion même en reste assez imprécise car des intermédiaires sont possibles entre une sclérose modérée inactive et des remaniements cirrhotiques débutants. Par ailleurs, l'affirmation de l'extinction définitive de tout processus évolutif devant un aspect jugé cicatriciel n'est pas toujours possible.

5°) Les cirrhoses post-hépatitiques

Ce terme est à réserver, selon les recommandations des experts de l'O.M.S., uniquement aux cirrhoses que l'on peut considérer comme séquelles des hépatites virales.

La succession exacte des modifications histologiques qui conduisent de l'hépatite à la cirrhose est mal connue, les études microscopiques faisant défaut, en particulier par absence de documents initiaux. Le passage à la cirrhose peut se faire à bas bruit. Comme d'autre part, cette évolution peut succéder à une hépatite anictérique ou subclinique, une partie de son histoire est bien souvent entièrement dépourvue d'étude microscopique.

GALL a proposé en 1960 une classification des cirrhoses basées sur le point de départ de la fibrose, et correspondant aux différents types de nécrose de l'épisode aigu initial.

a/- La cirrhose "post-nécrotique" est secondaire à la nécrose brutale et massive du parenchyme. Le collapsus et la rupture des fibres de réticuline aboutissent à la constitution d'une zone de fibrose cicatricielle. Le tissu hépatique est profondément modifié, morcelé par des bandes de sclérose délimitant des nodules plus ou moins volumineux épargnés par la nécrose. Les caractères typiques de cette cirrhose sont représentés par les variations de l'extension du processus cirrhotique à travers l'organe avec, dans certaines régions, une architecture et des espaces portes pratiquement normaux ; l'existence de larges septa composés de parenchyme collabé ; une régénération excessive et une variation importante dans la taille des nodules de régénération.

b/- La cirrhose post-hépatitique se voit après un épisode de nécrose disséminée correspondant à un processus inflammatoire diffus intéressant les espaces portes à partir desquels se forment des travées fibreuses réunissant les espaces entre-eux et délimitant des nodules assez réguliers, comportant un ou plusieurs lobules. Contrairement à la forme précédente, l'architecture du lobule est mieux respectée.

En réalité, cette classification est sujette à discussion, car des nuances et des formes de transition sont fréquentes entre la cirrhose post-nécrotique et la cirrhose post-hépatitique.

POPPER et SCHAFFNER pensent que cette dernière, de type portale, est certainement rare. Nous manquons personnellement de documents histologiques irréfutables montrant une hépatite virale aiguë sans fibrose et révèlant sur les biopsies successives les étapes de transition vers la cirrhose septale.

Du fait de la variété des tableaux initiaux de l'hépatite virale et de ses aspects évolutifs, on conçoit que les types de cirrhoses, une fois constituée, peuvent présenter un certain polymorphisme. Les formes aiguës ou subaiguës peuvent être à l'origine d'un processus cirrhogène et les formes d'évolution plus lente, peuvent aboutir à des types de cirrhoses différentes en fonction de l'étendue des lésions initiales. Une nécrose massive aiguë peut entraîner une sclérose centro-lobulaire ou lobulaire, passer secondairement à la chronicité, responsable dans ce cas d'une cirrhose post-hépatitique de type septal.

c)- Classification morphologique

Pour ORCEL (119) qui admet une classification morphologique proposée par BAGGENSTOSS (8) et reprise par POPPER et SCHAFFNER (135) se référant à la taille du foie et des nodules de régénération, le terme de cirrhose post-nécrotique est à réserver aux cirrhoses post-hépatitiques non cholangiolitiques.

1- La cirrhose macronodulaire est de type lobaire. Les nodules de régénération sont très larges et la surface du foie est déformée par de gros nodules isolés. Son volume est diminué.

2- Cirrhose nodulaire. Les nodules de régénération sont moins volumineux, de taille inférieure à 2 cm et répartis de manière diffuse à travers tout l'organe. Ils sont séparés par des zones d'atrophie scléreuse. Leur coloration est jaune et les zones atrophiques grises ou rougeâtres.

3- Cirrhose granulaire. Les nodules sont plus petits, n'excédant pas 0,5 cm. Dans certains cas; ils sont largement séparés par de grandes zones d'atrophie. Le foie est généralement légèrement diminué de volume.

ORCEL ajoute un dernier groupe :

4- Celui des cirrhoses micronodulaires dans lesquelles les grains ont entre 1 et 3 mm de diamètre. La sclérose diffuse est responsable, dans certaines régions, de collapsus fibreux.

d)- Aspects histologiques

1)- La cirrhose lobaire et nodulaire présente un aspect qui varie considérablement d'une région à une autre. Au sein des gros nodules de régénération, le lobule peut être en partie conservé, contenant de nombreuses veines centrales et des espaces portes, témoignant de leur origine plurilobulaire. Certains espaces portes sont élargis contenant de nombreuses fibres conjonctives et des canaux biliaires. Cependant dans certaines régions, ils apparaissent plus petits, contenant les mêmes éléments constitutifs en plus petit nombre.

D'autres nodules ont, au contraire, une architecture différente: composés d'assemblages d'hépatocytes dans lesquels la relation entre les veines centro-lobulaires et l'espace porte est bouleversée, avec des veines excentriques. Les cellules apparaissent parfois multinucléées ou comportant des noyaux volumineux.

2)- La cirrhose granulaire, apparaît comme un équilibre entre la croissance des nodules de régénération et le tissu fibreux qui les entoure comprenant de la trame collabée, des canaux biliaires et des vaisseaux provenant de lobules précédemment détruits, ce qui donne à l'ensemble un profil assez régulier. L'aspect macronodulaire est assez évocateur de cirrhose post-hépatitique.

En revanche les trois autres formes décrites par ORCEL peuvent également se voir dans la cirrhose de LAENNEC. Dans le foie nodulaire l'importance des bandes fibreuses et l'irrégularité des nodules sont des critères en faveur d'une origine hépatitique. Dans les formes granulaires et micronodulaires, le diagnostic macroscopique est impossible. Comme elles sont vraisemblablement secondaires à des phénomènes répétés de nécrose disséminée, la persistance des lésions de type inflammatoire pourrait être un élément d'orientation.

e)- Le passage de l'épisode aigu à la cirrhose (135)

Chez certains malades, le processus cirrhogène survient après une longue période d'hépatite chronique. Pour POPPER et SCHAFFNER, la prolifération des "ductules" associées à l'inflammation "périductulaire" pourrait représenter le mécanisme par lequel une hépatite quelqu'en soit l'origine, se transforme en cirrhose. Ces ductules sont des formations canaliculaires: moins volumineuses que les cholangioles et jamais accompagnés de veinules portes. Ils prolifèrent dans les hépatites aiguës et s'entourent d'une réaction inflammatoire exsudative et secondairement d'une réaction fibreuse. Cette prolifération serait donc responsable d'une part de la fibrose et d'autre part de la nécrose parcellaire, peut-être par l'intermédiaire de phénomènes immunologiques. PARONETTO, POPPER et SCHAFFNER (cités par ORCEL) ont observé, par immunofluorescence, une fixation spécifique des immunoglobulines par ces ductules. Ils en déduisent que la production par les ductules d'une substance antigénique réagissant avec les anticorps circulants serait responsable de l'auto-entretien de l'hépatite et de son évolution cirrhogène.

IV-LES PARTICULES SERIQUES

1 - LES DIFFERENTS TYPES DE PARTICULES

A)- Les particules sphériques et les particules en bâtonnet.

En 1968, BAYER, BLUMBERG et WERNER (11) étudient en microscopie électronique le sérum de plusieurs malades HB Ag + : l'un présente une leucose myéloïde, le deuxième, une réticuloendothéliose chronique ; les trois autres, tous mongoliens : une hépatite anictérique pour deux d'entre eux et une hépatite aiguë pour le troisième. Ils prélèvent, par ailleurs, des sérums témoins HB Ag - chez deux membres du personnel et deux donneurs de sang. Ils observent deux types de particules :

- Les une arrondies, de 19 à 21 nm de diamètre, dont la surface est composée de sous-unités de 3 nm. Certaines paraissent avoir un "noyau" central de 7 nm , tandis que d'autres ont un centre entièrement vide.

- D'autre part, des particules allongées, en bâtonnet, de diamètre identique à celui des précédentes, mais dont la longueur est très variable, de moins de 50 à 230 nm.

En revanche, les sérums témoins observés dans des conditions identiques, ne contiennent aucune particule.

B)- Les grandes particules

En 1970, DANE et COLL (47) examinent en microscopie électronique des sérums prélevés chez des malades atteints d'hépatites HB Ag +, et observent les deux types de particules précédemment décrites.

Mais parmi leurs 16 malades, trois présentent des particules d'un type nouveau. Il s'agit de formations de plus grande taille, mesurant approximativement 40 nm de diamètre, dans lesquelles la microscopie électronique révèle une structure plus ou moins complexe suivant l'importance

de la coloration négative par l'acide phosphotungstique. La surface des particules non pénétrées ressemble à celle des petites particules d'HB Ag. Dans les autres s'individualise une enveloppe externe de 7 nm d'épaisseur, entourant un "noyau" central de 28 nm de diamètre. Ce dernier est fréquemment détaché partiellement de l'enveloppe. Ce noyau possède lui-même une couronne de 2 nm de large dont la structure paraît plus délicate que celle des petites particules d'HB Ag.

En outre, existent des formes en raquette ou en têtard, dont le corps est représenté par la grande particule et dont la queue, qui évoque les formes en bâtonnets d'HB Ag, semble en continuité avec le revêtement externe de la précédente.

La plupart de ces grandes particules ne paraissent pas absolument rondes, mais plutôt penta ou hexagonales, et il arrive parfois que les "noyaux" aient également cet aspect, suggérant une symétrie icosaédrique.

Cette description de DANE ne reste pas isolée. Des publications ultérieures confirment l'existence de ces particules (39-41-50-71-81 - 83-89-113-193).

II - NATURE DES PARTICULES

A)- Nature virale

Les trois types de particules étant retrouvés de manière assez constante dans le sérum des sujets HB Ag +, se pose la question de leur nature. Dès sa publication initiale, BAYER les compare à certains éléments qui possèdent des caractères voisins, observés en microscopie électronique.

- Les préparations de glycogène révèlent des aspects de tailles différentes (BARBER - HARRIS - ANDERSON - cités par BAYER) avec des sous-unités de 2 à 3 nm, et ne comportant ni centre creux, ni noyau central.
- Les particules de ribonucléoprotéines diffèrent par leur taille et leur densité.
- Les particules d'aspect lysosomial décrites par PRINCE et ADAMS ont une taille trois fois supérieure.

Mais l'hypothèse la plus séduisante serait d'assimiler les particules d'HB Ag à d'autres particules virales connues. En raison de leur taille, elles se rapprochent des entérovirus : du virus Polio type 1 (20 à 24 nm de diamètre) - Virus Coxsackie (27 à 28 nm) - virus ECHO type 4 (17 à 19 nm). Les virus de ce groupe sont denses et possèdent une symétrie icosaédrique.

Pour d'autres, après séparation de l'enveloppe externe de la particule de DANE et du composant interne, ce dernier a un aspect semblable à celui des rhinovirus, qui forment un groupe proche de celui entérovirus.

B)- Les rapports des particules entre elles

Si les trois particules sont associées à la présence d'HB Ag, il est généralement admis que seules les particules de DANE représentent les véritables particules virales (44) : la dimension des petites particules est mois régulière et leur densité est moindre que celles des virus connus de même taille. Elles sont par ailleurs souvent en nombre beaucoup plus important qu'il est habituel de le voir.

En revanche, la structure du composant interne des grandes particules ressemble à une nucléocapside. Les formes sphériques et les formes en bâtonnets représenteraient un excès de protéine d'enveloppe de la particule de DANE, produit au niveau du site de multiplication du virus. Pour ZALAN et COLL (165), il s'agirait d'un produit de dégradation des grandes particules ; cette hypothèse est soutenue par l'observation des aspects intermédiaires observés en microscopie électronique, comme les formes en têtard ou en raquette dont la tête est représentée par la particule de DANE. Le diamètre de la queue est, en effet, le même que celui des formes sphériques et des formes allongées, la longueur de ces dernières étant toujours un multiple de 20 nm qui est le diamètre des formes sphériques. L'aspect de certaines formes tubulaires en chapelet fait penser qu'elles sont constituées par l'accolement de plusieurs particules sphériques (36).

Cependant, on doit faire quelques réserves sur la conception virale de la particule de DANE. Il n'y a pas d'exemple de virus animal connu possédant une structure semblable. Il n'y a pas de capsomère visible. Enfin, leur taille n'est pas celle à laquelle on pourrait s'attendre, Mc COLLUM (cité par DANE) a en effet montré que le virus de l'hépatite sérique peut passer au travers d'un filtre dont les pores ont un diamètre moyen de 52 nm, suggérant pour le virus une taille d'environ de moitié ; ce qui reste inférieur au diamètre des grandes particules.

De plus, COSSART et FIELD (39), rappellent, qu'en virologie végétale existent des particules à double enveloppe formées in vitro par réagrégation de protéines isolées de particules infectieuses de "cowpea chlorotic mottle virus" autour de polynucléotides synthétiques. La ressemblance morphologique avec la grande particule d'HB Ag est frappante et l'on pourrait envisager que dans certaines conditions, les protéines de l'HB Ag puissent s'agréger pour donner les formes observées en microscopie électronique, y compris les particules de DANE.

III - PROPRIETES DES PARTICULES D'ANTIGENE AUSTRALIA

A)- Propriétés physico-chimiques

Elles ont une grande stabilité. Les caractères morphologiques restent inchangés après chauffage à 60° C pendant une heure, après conservation à la température ambiante pendant au moins six mois ou à - 20° C pendant plus de 20 ans.

Un traitement par des solvants organiques entraîne des modifications mineures. Certains solvants provoquent une rupture des formes tubulaires. L'éther réduit le diamètre des petites particules d'environ 4 nm, suggérant la perte d'une enveloppe externe de 2 nm.

Les avis diffèrent quant à la présence d'acides nucléiques dans l'antigène. MILLMAN, (cité par SHULMAN 159) utilise des méthodes nécessitant

des quantités suffisamment importantes d'HB Ag purifié pour permettre la mesure de R.N.A. s'il y en a au moins 10 % ou de D.N.A. s'il est égal au minimum à 1 % du poids total. Ses recherches sont négatives. Pour JOZWIAK et COLL (85) l'HB Ag est constitué de lipides et de protides, et il existe environ 5 % de R.N.A. . Ce faible taux, s'il existe, ferait plutôt penser que les particules virales ne pourraient être des virions complets.

Des recherches identiques de SCOTTO et COLL (156) dans des particules observées chez un sujet décédé d'hépatite aiguë grave semblent montrer la présence de ribonucléoprotéines, mais leur méthode n'est pas spécifique et ne permet pas de trancher. De toute manière, si tel est le cas, le siège nucléaire des particules observées, leur suggère que l'acide nucléique serait de l'A.D.N., puisque parmi les virus connus, aucun de ceux qui possèdent de A.R.N. ne se réplique dans le noyau alors que tous ceux à A.D.N., à l'exception des pox-virus ont une replication intranucléaire.

B)- Propriétés antigéniques

1) Agglutination par les sérums contenant l'anti HB Ag

L'adjonction d'un antisérum spécifique provenant de sujet jamais transfusé (dont on peut présumer que les anticorps résultent d'une infection par le virus S.H.) ou d'un antisérum spécifique de lapin ou de chimpanzé, à un sérum contenant des particules, entraîne l'agglutination aussi bien des particules sphériques et des bâtonnets (11-74) que des particules de DANE (41-47-50), formant des complexes plus ou moins importants, visibles en microscopie électronique. Pour BAYER (11), la taille des agrégats est grossièrement proportionnelle à la quantité de gamma-globulines spécifiques ajoutées.

COULERU et COLL (41) ont repris ce type d'expérimentation. L'adjonction d'un sérum anti-Au (0,1 ml) à un sérum riche en particules Australia, libres, (0,9 ml) produit dans les mêmes conditions expérimentales une agrégation en masse des particules qui sont unies entre-elles par de fins filaments constituant des ponts interparticulaires. Ce feutrage n'existait pas

avant l'adjonction de l'antisérum. Si l'anticorps est ajouté en excès (0,9 ml pour 0,1 ml de sérum Australia +) les agrégats sont moins volumineux, mais plus denses et recouverts d'un feutrage épais. Cet aspect est identique à celui observé après l'adjonction d'anticorps à d'autres virus. Ces images de ponts reliant les particules, correspondraient aux molécules d'anticorps.

Du fait de leur taille et de leur petit nombre, on pourrait penser que les grandes particules sont captées de manière passive dans les complexes ainsi formés. Cependant cette possibilité peut être exclue car l'adjonction dans les préparations, de virions de poliomes qui ont le même diamètre, n'entraîne jamais leur inclusion dans les agrégats formés par les particules d'HB Ag (50).

Aussi, on admet généralement l'existence d'une communauté antigénique entre les trois types de particules. Néanmoins récemment, MAUPAS - DUBRAY et BONNAL cités par GRENIER et COLL (68) n'observent qu'une agglutination des petites particules et de quelques formes longues par un sérum anti-HB Ag et il n'y a pas, pour eux, de parenté antigénique entre les particules de DANE et les autres.

2)- BRZOSKO et COLL (25) ont tenté de préciser la distribution des déterminants antigéniques à la surface des petites particules d'antigène Australia. Ils utilisent l'anticorps anti-Australia marqué à la ferritine (HB Ab-Fe). Dans les précipités HB Ag / HB Ab-Fe, ils observent des agrégats composés de plusieurs dizaines de particules rondes d'antigène, mesurant approximativement 20 nm de diamètre, disposées au hasard. Les molécules de ferritine, visualisant HB-Ab en adhérant à leur surface, recouvrent presque toutes les particules. Le nombre de molécules de ferritine sur la surface de l'antigène varie de 1 à 12. Cette variation est due probablement au blocage de certains déterminants antigéniques par une agrégation très étroite des particules d'HB Ag avec l'anticorps.

Ils observent par ailleurs, des structures plus petites de 6 nm environ, avec un centre vide. Elles sont liées à des molécules de ferritine et ressemblent aux sous-unités décrites antérieurement. Il y a 3 ou 4 molécules de ferritine liées à chacune de ces sous-unités. Ces dernières sont généralement disposées horizontalement en 5 rangées. Sur les coupes de particules d'antigène, peut être noté également la disposition horizontale des sous-unités. Le plus grand nombre de ces sous-unités retrouvées sur une seule rangée est de 3.

En outre, ils en rencontrent jusqu'à 12 sur la surface des particules d'HB Ag qui pourraient avoir une symétrie cubique et être composées de 32 sous-unités. Compte tenu du fait que chacune pourrait se lier à 3 ou 4 molécules d'HB Ab bivalent, le nombre de déterminants antigéniques de surface serait de 96 x 2 ou de 128 x 2.

3)- Le "noyau" de la particule de DANE semble avoir des propriétés antigéniques particulières, qui ont permis à ALMEIDA et COLL (4) de décrire un nouveau système antigène-anticorps.

Après traitement des particules par un détergent (TWEEN - 80), les sphères et les tubules semblent moins solides. Ces dernières ont une bordure externe distincte d'une région centrale transparente aux électrons. Mais, surtout, la particule de DANE subit d'importantes modifications : l'enveloppe externe est rompue et le noyau de 27 nm se trouve libre.

L'adjonction d'un sérum prélevé avant hépatite sérique n'entraîne aucune modification. Au contraire, celui prélevé après, provoque l'agrégation des noyaux avec formation de complexes immuns typiques. Certains sont constitués principalement du noyau et de l'anticorps. La plupart contiennent des particules de DANE partiellement rompues, mais dans ce cas, les molécules d'anticorps sont liées au "composant interne" et non à l'enveloppe. Ainsi dans deux cas examinés, un anticorps anticonstituant interne n'est pas retrouvé avant hépatite sérique, mais apparaît secondairement et persiste longtemps puisqu'il est retrouvé jusqu'à deux ans après l'épisode aigu initial chez l'un des malades. En revanche, aucun des sérums prélevés avant ou après une hépatite épidémique ne contient l'HB Ab.

Chez un hémophile, ALMEIDA et COLL, observent un anticorps lié à la fois à l'HB Ag et au constituant interne. Pour eux, l'anticorps HB Ag apparaît pendant la phase aiguë de l'hépatite sérique, mais lorsque l'antigène est "neutralisé" , il disparait à son tour.

Ainsi, ils considèrent que l'apparition de l'anti HB Ag, puis sa disparition, constitue une réaction anormale à l'antigène Australia, alors que le développement et la persistance, après l'épisode hépatitique de l'anticorps anticonstituant interne entre dans le cadre des réponses immunitaires normales.

Cette dualité antigénique de la particule de DANE a été suspectée par d'autres équipes. Les récents travaux de HOOFNAGLE et COLL (75) qui ont pu obtenir un antigène du constituant interne, purifié, semblent renforcer cette hypothèse.

L'antigène provient cette fois d'un chimpanzé infecté avec du sérum humain HB Ag +, dont le foie contenait de nombreuses particules intranucléaires. Par ultracentrifugation d'homogénats de foie, est obtenu un antigène correspondant au constituant interne dans lequel l'étude radio-immunologique confirme l'absence d'HB Ag. L'anticorps spécifique est préparé par injection de l'antigène du cobaye.

Les recherches, qui ont porté sur 350 sujets convalescents, donneurs de sang ou hémophiles permettent de préciser plusieurs résultats :

- L'antigène du "constituant interne" est bien spécifique de l'hépatite sérique . L'anticorps correspondant n'est jamais retrouvé dans l'hépatite A.
- L'anticorps anti-constituant interne apparaît 10 à 20 semaines après le contact infectant, 3 semaines après le début de l'ictère, et 4 à 10 semaines après détection de l'HB Ag par méthode radio-immunologique. Chez tous les malades, son apparition se fait souvent pendant la phase d'antigénémie au moment ou les perturbations hépatiques sont à leur maximum. Il n'existe aucune différence dans les réponses obtenues chez les sujets ictériques et les sujets anictériques.

- Cet anticorps est trouvé plus fréquemment que l'anti HB Ag . Il persiste en tout cas plus longtemps (pendant trois ans) mais son titre diminue progressivement.

- Chez 50 porteurs chroniques d'HB Ag (par contre-immunoélectrophorèse), l'anticorps "anticore" est toujours retrouvé, alors que l'HB Ab ne l'est que dans 9 cas.

- Chez les hémophiles, l'anticorps est moins fréquent et à un titre plus bas que chez les donneurs "commerciaux", tandis que l'anti-HB Ag est plus élevé, probablement stimulé par l'HB Ag présent dans les produits de transfusion, alors que le titre des anticorps anti-constituant interne n'est pas stimulé par les contacts infectants répétés.

- L'association de cet anticorps à la circulation prolongée de l'HB Ag suggère qu'il est produit en réponse à une réplication active du virus dans le foie.

- La signification de l'existence de l'HB Ag et de l'anticorps anti-constituant interne et surtout leur association dans l'évolution de l'affection sont parfois malaisées à interpréter. L'HB Ag seul ou associé à un anticorps anti-constituant interne se voit au décours de l'hépatite aiguë. Mais également chez les porteurs chroniques, l'association anti HB Ag et anticorps anti-constituant interne correspond probablement au début de la convalescence d'une hépatite B. Il est plus délicat d'interpréter les cas ou seul l'anti HB Ag ou l'anti-constituant interne est décelable.

En résumé, les travaux d'ALMEIDA, de HOOFNAGLE, semblent confirmer la double spécificité antigénique de la particule de DANE. Ceci n'a pas seulement un intérêt théorique, car l'existence d'un nouveau système antigène-anticorps a une incidence pratique. L'anticorps anti-constituant interne persistant longtemps après une hépatite HB Ag + , alors même que l'antigène a déjà disparu, sa recherche pourrait permettre de détecter une infection antérieure. HOLLINGER et COLL (76) ont d'ailleurs noté que l'élimination des donneurs de sang HB Ag + , même par des techniques aussi sensibles que la méthode radio-immunologique ne permet pas d'écarter tout risque de contamination après transfusion, en raison de l'absence de détection de ce nouveau type d'anticorps.

IV - SIGNIFICATION ET VARIATIONS

A/- Aspect libre ou agrégé des particules

En microscopie électronique il est fréquent que l'aspect de l'antigène Australia soit celui des particules agrégées les unes aux autres. Ces agrégats ne semblent pas résulter de la centrifugation utilisée dans la préparation des sérums. Ils seraient plutôt liés à la présence de complexes immuns HB Ag - anti HB Ag circulants. C'est l'hypothèse qu'ALMEIDA et WATERSON (5) ont envisagé à la suite de l'étude des sérums de trois malades HB Ag +.

- Chez un premier sujet qui est un porteur chronique asymptomatique ils notent des particules sphériques et tubulaires disposées au hasard, non reliées entre elles. L'organisme tolère bien l'antigène puisque celui-ci est retrouvé dans les sérums prélevés depuis vingt ans. Aucun anticorps n'a été produit, expliquant l'aspect libre des particules.

- Chez le deuxième malade qui présente une hépatite chronique active, des particules libres voisinnent avec des complexes. La réaction de l'organisme est insuffisante pour éliminer l'antigène en excès, ce qui conduit à la formation répétée de nouveaux complexes.

- Le troisième cas est celui d'une hépatite fulminante. La microscopie électronique révèle l'antigène uniquement à l'intérieur de nombreux complexes antigènes-anticorps. De grandes quantités d'anticorps séparent les particules. Aucune particule libre n'est visible et les formes tubulaires sont rares.

Ainsi, l'aspect de l'antigène, celui de l'anticorps, leur proportion relative varient suivant le type d'affection. Pour ALMEIDA, il pourrait y avoir des analogies entre l'hépatite HB Ag + et la maladie sérique qui est provoquée (travaux de DIXON) par la présence de complexes immuns et dans laquelle les manifestations dépendent non pas de la nature de l'antigène mais de la "balance" entre l'antigène et l'anticorps chez l'hôte.

- Quand l'anticorps est produit en excès en réponse à la stimulation antigénique, la réaction est brutale et dangereuse, de type anaphylactique. L'hépatite fulminante entrerait dans ce cadre.

- La formation continue de complexes immuns en excès d'antigène se rencontre chez les sujets qui ont une libération lente, permanente, mais insuffisante d'anticorps pour neutraliser l'antigène. Ce type de réaction serait celui de l'hépatite chronique.

- Quant au porteur sain, son organisme tolère l'antigène. L'absence de complexes expliquerait l'absence de symptômes.

- Enfin, dans l'hépatite virale commune la réponse se situerait dans la moyenne, l'organisme produisant suffisamment d'anticorps pour éliminer l'antigène mais dans une période telle que cela n'entraîne aucun dommage important pour l'organisme.

Cette hypothèse d'ALMEIDA semble vérifiée par plusieurs auteurs. La similitude des images d'agrégats observés dans le sérum de certains sujets et de celles qui sont provoquées "in vitro" par le sérum anti HB Ag en excès est un argument de poids en faveur de la conception d'immuns complexes de ces agrégats.

Par ailleurs, les particules se trouvent toujours sous forme libre chez les sujets fortement immunodéprimés comme les transplantés (40) et ne sont pas recouvertes de feutrages filamenteux.

Chez les malades dont la symptomatologie clinique est du type maladie des complexes immuns (périartérite noueuse, glomérulonéphrite subaiguë, hépatite en période préictérique) COULERU et COLL (40) ont observé d'une part de petits agrégats dans lesquels les particules sont reliées par des ponts filamenteux ; d'autre part, des particules libres comme s'il existait des complexes immuns en excès d'antigène.

B/- Variations morphologiques et numériques

1°) Selon la provenance de sérum

ALMEIDA (3) examinant des sérums HB Ag + d'origine diverses fait les observations suivantes :

- Dans le sérum des porteurs asymptomatiques il y a 10^8 à 10^9 particules par ml, parmi lesquels les bâtonnets et les formes rondes prédominent Il y a peu de particules de DANE, probablement moins de 10^5 par ml.

- A la phase initiale de l'hépatite sérique les particules sont plus nombreuses (10^{10} à 10^{11} par ml).

Cependant il existe des variations dans les différents sérums examinés :

- Dans certains sérums HB Ag + les particules ne sont pas visibles, c'est seulement après adjonction d'un antisérum spécifique que l'on peut visualiser des agrégats ne contenant aucune forme tubulaire et dans lesquels les particules sphériques sont plus petites, de 13 à 17 nm. Dans un autre sérum, les trois formes sont rencontrées mais les particules de 20 nm ont fréquemment une forme en croissant.

- La proportion relative des différentes particules varie avec les sérums. Les formes tubulaires sont en plus grand nombre dans les cas d'hépatites chroniques. Mais, dans un groupe d'observations sans caractères cliniques communs, les particules de DANE sont plus nombreuses.

- Enfin, la distribution varie avec la chronologie sur la grille du microscope électronique :

  . les porteurs asymptomatiques ont des particules dispersées au hasard.

  . Dans les hépatites chroniques existent de petits complexes.

  . Enfin, les sujets qui présentent une hépatite sérique typique ont dans un premier temps, des particules libres puis, ultérieurement, des complexes dont la taille peut atteindre plusieurs microns.

2°) Variations au cours de l'évolution

Chez un même sujet soumis à un traiteur immunodépresseur, COULERU et COLL (43) ont décrit des modifications morphologiques des particules au cours de l'évolution d'une hépatite.

Lors du premier examen, alors que l'HB Ag est négatif, ils observent des particules de DANE en amas, (de 3 à 22 éléments par agrégats). Elles persistent dans les sérums plus tardifs, mais ne sont plus groupées. L'HB Ag est alors positif. Dans les échantillons suivants, les grandes particules restent libres, tandis que des formes anormalement petites de 11 nm apparaissent, en très grand nombre, sans formes tubulaires associées. Lors du dernier examen, ils observent les mêmes particules ainsi que des formes tubulaires.

Ainsi, le traitement immunodépresseur favoriserait initialement la multiplication du virus qui secondairement induirait la production de matériel viral visualisé sous la forme de particules sphériques et tubulaires.

Néanmoins, cette observation n'a rien de définitif. ZALAN et COLL (194) observent la persistance de particules sériques chez un malade trois mois après la guérison clinique et biologique, où ils notent une proportion stable des différentes formes tout au long de l'évolution. Passée cette période, les particules de DANE disparaissent et ne persistent que les sphères et les tubules.

3°) Au cours de divers états pathologiques ou non

a/- Chez les porteurs sains :

Les particules de DANE sont peu nombreuses pour ALMEIDA (3). En 1972, NIELSON et COLL (111), étudiant les sérums de 11 donneurs HB Ag +, ne trouvent aucune particule de DANE. En 1973, NIELSON et COLL (113) dans un groupe de 42 sujets HB Ag + n'observent aucune grande particule chez les donneurs sains contrôlés histologiquement. En revanche, ils établissent une relation entre la présence et le nombre de particules de DANE et l'importance de l'atteinte hépatique. COULERU et COLL (42) concluent de manière identique. Cependant pour WRIGHT (191) les grandes particules prédominent chez les porteurs d'antigène Australia.

b/- Au cours des différentes atteintes hépatiques

Les petites particules prédominent pour WRIGHT dans l'hépatite aiguë et les formes tubulaires dans l'hépatite chronique. Pour COULERU, les formes sphériques sont de loin les plus nombreuses dans l'hépatite aiguë, associées à quelques formes tubulaires. Dans les hépatites chroniques, il observe soit des complexes soit des particules libres avec prédominance de particules de DANE (42-44).

V - LOCALISATION INTRACELLULAIRE DE L'ANTIGENE AUSTRALIA

I - IMMUNOFLUORESCENCE

Les premiers travaux concernant la localisation intracellulaire de l'HB Ag par immunofluorescence remontent à 1969.

MILLMAN, BLUMBERG et COLL (105) préparent un antisérum de lapin qu'ils conjuguent à de l'isothiocyanate de fluorescéine et qu'ils testent sur des biopsies hépatiques à la recherche de l'antigène. Ils réalisent 9 prélèvements dont 4 chez des sujets atteints d'hépatites HB Ag +, les 5 autres HB Ag - servant de témoins. Chez tous les malades dont le sérum contient l'antigène ils observent des granules fluorescents, arrondis, principalement intra-nucléaires, denses, en nombre variable de 1 à plus de 30, parfois en amas, bien limités. Il en existe également dans le cytoplasme de certaines cellules dont la membrane nucléaire est rompue. Par contre, il n'y a aucune fluorescence chez les sujets témoins. Dès cette époque, MILLMAN et BLUMBERG rattachent ces granules aux particules virales de 20 nm décrites l'année précédente par BAYER (11) dans des sérums HB Ag + .

En 1970, COYNE et COLL (45) chez 26 malades HB Ag + trouvent une fluorescence spécifique dans les hépatocytes soit sous forme de granules intranucléaires, soit sous l'aspect d'une fluorescence diffuse du noyau ou de sa bordure externe. Quelques granules sont également observés dans le cytoplasme.

HADZIYANNIS et COLL (72) chez 9 malades atteints d'hépatite chronique HB Ag + et chez 22 porteurs sains avec P.B.F. normale notent une fluorescence beaucoup plus intense chez les porteurs, localisée dans le cytoplasme, jamais à l'intérieur du noyau. Cette localisation cytoplasmique qui va à l'encontre de la plupart des publications antérieures, leur suggère que l'HB Ag est peut être un matériel d'enveloppe produit en excès dans le cytoplasme, constituant la couronne de la particule de DANE, dont le composant interne serait formé dans le noyau.

CERAT et COLL (33), en 1973, dans une série de 105 prélèvements trouvent l'antigène par immunofluorescence dans les formes chroniques d'hépatite et jamais dans les formes aiguës. Tandis qu'une équipe Allemande (107) retrouvant une fluorescence nucléaire, associée ou non à une fluorescence cytoplasmique n'observe aucune corrélation entre le diagnostic clinique et histologique d'une part et le degré de fluorescence des cellules d'autre part.

Ainsi, les hépatocytes des sujets HB Ag + ont principalement dans leur noyau, un antigène capable de réagir avec un anticorps spécifique.

II - LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE : Les PARTICULES INTRACELLULAIRES

A/- Les descriptions initiales

En 1970, NOWOSLAWSKI et COLL (115) chez 6 malades décédés de syndromes lymphoprolifératifs dont le sérum contenait l'antigène Australia, mais qui ne présentait aucune manifestation clinique ou biologique d'hépatite, identifient l'HB Ag dans les hépatocytes par immunofluorescence. Par ailleurs, la microscopie électronique, révèle chez les mêmes sujets des particules mesurant approximativement 20 nm semblant composées de sous-unités de 3 nm., sur les coupes d'hépatocytes, dans tous les cas où l'HB Ag avait été trouvé par immunofluorescence. Elles sont situées uniquement dans le noyau dont la surface en contient un grand nombre. Dans certaines cellules, elles sont disposées en petits amas irréguliers, entre les grains de chromatine nucléaire. La région centrale de quelques noyaux parait totalement dépourvue de chromatine et contient seulement quelques groupes de particules dispersés. Ces dernières ont, pour la plupart, un centre vide ; d'autres, au contraire, un noyau central. Leur aspect n'est pas modifié par les traitements enzymatiques. Tous ces malades ont des particules d'HB Ag dans leur sérum. Il n'en existe aucune dans les noyaux des hépatocytes des malades HB Ag -. NOWOSLAWSKI pense que ces éléments se développent à l'intérieur d'un foyer limité de chromatine nucléaire et qu'ultérieurement leur nombre allant croissant elles sont éliminées du noyau par les pores de la caryothèque.

Parallèlement, ALMEIDA et WATERSON (111) rapportent l'observation chez deux malades décédés d'hépatite aiguë HB Ag + , de particules d'aspect viral de 20 nm identiques à celles précédemment décrites.

Depuis 1970, de telles descriptions se sont multipliées (1-6-31-52-56-62-77-108-115-136-152-154-155-161-165-166-167-172-199), les différentes équipes rapportant l'existence assez constante de particules dont la taille moyenne varie de 18 à 26 nm pour les deux extrêmes, ces variations étant probablement à mettre au compte de l'emploi de techniques différentes. S'opposant au polymorphisme des particules sériques, l'aspect des particules intrahépatocytaires ne varie guère. En d'autres termes, des éléments présentant les caractères morphologiques de la particule de DANE n'ont jamais été observés à l'intérieur des hépatocytes. Cependant on peut noter deux observations particulières :

- ALMEIDA et WATERSON (6) individualisent des particules différentes de l'HB Ag dans les hépatocytes, par leur taille (25-27 nm) et présentant des ressemblances morphologiques avec les entérovirus. Ces éléments pourraient seuls représenter le virus.
- SIRTORI (161) dans une étude intéressant trois enfants traités par AZATHIOPRINE pour hépatite infectieuse, observe des éléments de grande taille (80 à 160 nm) situés dans le cytoplasme des hépatocytes et des cellules de KUPFFER. Ces particules apparaissent au sein d'une sorte de viroplasme formé par d'autres particules élémentaires de 20 nm.

B/- Relations HB Ag - particules intra-cellulaires

On admet un rapport étroit entre les particules intracellulaires et l'antigène Australia. En règle elles sont absentes chez les sujets HB Ag-Par ailleurs, les résultats des examens en immunofluorescence sont nettement en faveur d'une identité antigénique entre l'HB Ag et les granules hépatocytaires comme nous l'avons dit plus haut.

Depuis les publications de BAYER et de DANE, il semble que la particule virale soit la grande particule en cocarde. Les autres représentent pour DANE (47) un excès de protéines d'enveloppe ou, pour ZALAN (193), des produits de dégradation. Aucune des particules sériques ne possède les caractères morphologiques des particules intracellulaires, dépourvues d'enveloppe externe. Cependant, elles paraissent avoir une angulation périphérique suggérant une allure pentagonale ou hexagonale. HUANG (77) et d'autres après lui (62-166-199), notent leur ressemblance avec le noyau interne de la particule de DANE qui est "hétérogène" d'après les expériences de fragmentations pratiquées par ALMEIDA (4).

Une importante mise au point a été apportée en 1972 par HUANG et COLL (78) concernant la relation des particules cellulaires avec l'antigène Australia. Reprenant les observations de deux des cinq transplantés rénaux immunodéprimés chez lesquels ils avaient observé des particules essentiellement intranucléaires, ils préparent des prélèvements pour examen en immunofluorescence, microscopie électronique et microscopie immunoélectronique en préparant un anticorps antiHB Ag marqué à la ferritine. Ils notent une fluorescence du noyau dans les deux prélèvements. En microscopie électronique, les deux biopsies traitées par l'HB Ab marqué à la ferritine montrant une agglutination des particules intranucléaires et intracytoplasmiques formant des agrégats dont la dimension dépend du nombre d'éléments qui les composent. La ferritine est liée à certaines particules ou concentrée à la périphérie des agrégats. On peut en conclure que les particules sériques, les particules intra-cellulaires et les granules fluorescents possèdent des caractéristiques immunologiques communes.

C/- Identité de la particule intra-nucléaire et du noyau de la particule de DANE ?

Bien que leur taille diffère, elle est généralement admise (52-62-77-136-199).

L'abondance des particules intra-nucléaires, les modifications qui les accompagnent, la perte de la chromatine et l'apparition de corps nucléaires sont pour HUANG (77) des arguments en faveur d'une réplication du virus dans le noyau des hépatocytes. C'est au cours de la traversée du cytoplasme que le "composant interne" pourrait acquérir son enveloppe.

HUANG a d'ailleurs observé des images intermédiaires. Si la plupart des particules intra-nucléaires et intracytoplasmiques sont identiques, il note, dans une observation, des structures cytoplasmiques limitées par une membrane, peut être des phagosomes qui contiennent quelques particules revêtues d'une enveloppe externe avec en conséquence une augmentation des dimensions de l'ensemble (35 à 40 nm). De plus, le revêtement de certains de ces éléments comportent un court prolongement achevant la ressemblance avec les formes en têtard ou en raquette observées dans le sérum.

Un argument indirect supplémentaire a été apporté récemment par TAPP et COLL (172) qui ont observé une corrélation entre le nombre de particules intracellulaires et le titre de l'HB Ag d'une part et le nombre de particules de DANE d'autre part.

VI-ANTIGENE AUSTRALIA & LESIONS HEPATIQUES

I - CONSIDERATIONS SUR LES CONDITIONS ETIOLOGIQUES

Sur les trente et un malades que nous avons réunis, il apparaît que 10 d'entre eux étaient des sujets exposés, travaillant en laboratoire ou en milieu hospitalier ; cinq autres sont des transplantés et un malade était un dialysé.

A/- Le personnel hospitalier :

La fréquence de l'hépatite sérique chez les membres du personnel hospitalier était connue. La découverte de l'antigène Australia et sa recherche au cours des hépatites n'a fait que la confirmer.

En 1951, une étude suédoise avait mis en évidence l'incidence plus grande de la maladie chez les médecins (14,5 %), surtout en milieu hospitalier. En 1961, BOURRET avait attiré l'attention sur la fréquence de la maladie chez les infirmières et les aides-soignantes des Hôpitaux de LYON. En 1969, il pouvait faire état de quatre vingt quinze cas d'hépatites virales ictérigènes parmi sept mille employés hospitaliers exposés, entre 1961 et 1967. En 1972, l'étude de BERTRAND et BRETTE (15) a porté sur quarante observations d'hépatites ayant intéressé le personnel de l'Hôpital de l'Antiquaille. L'HB Ag était positif dans 82 % des cas. Plus récemment, un travail comprenant soixante dix-huit cas, dont les quarante précédents, a fait l'objet de la thèse de VEYRE (186), qui a trouvé l'antigène dans cinquante neuf cas sur les soixante douze où il a été recherché (81,9 %) auxquels il faut ajouter deux cas avec anticorps.

Nos constatations sont donc conformées à cet aspect étiologique puisque nous retrouvons parmi nos malades une infirmière (Obs. n° 23), un infirmier de Salle d'Opération (Cas n° 12), cinq auxiliaires de service (Cas n° 6-9-17-27-31), un employé de la pharmacie de l'Hôpital (Cas n° 14),

une laborantine (obs.n° 15), un technicien de service du Rein Artificiel (obs. n° 11). Au total dix malades, formant près du tiers des observations, parmi lesquels quatre travaillaient dans le service de néphrologie.

Les employés de ce genre de Services paient, en effet, un lourd tribut à la maladie. JONES et COLL (84) rapportent une épidémie ayant atteint quinze infirmiers et trois techniciens dans un service de dialyse. LONDON et COLL (99) trouvent l'HB Ag chez deux des quinze membres du personnel. TURNER, en 1969, (183) l'observe chez sept employés sur les neuf qui présentaient une hépatite. Pour MENACHE et COLL (104) le pourcentage de positivité atteint 65 %.

Les membres du personnel ne présentent d'ailleurs pas tous une hépatite franche. Dans l'étude de LESKI et COLL (98) sur 199 sujets, 14 étaient HB Ag + , mais 12 seulement avaient des manifestations cliniques.

La facilité de contamination en milieu hospitalier explique la grande prédilection pour le personnel soignant. Les piqûres, les excoriations souillées par des produits infectés tels que le sang ou l'urine, sont fréquemment en cause, mais une certaine promiscuité, l'absence d'hygiène manuelle rigoureuse, les repas pris en commun créent les conditions favorables pour une contamination par voie orale que l'on sait possible depuis les travaux de KRUGMAN.

B/- Les sujets dialysés et les transplantés

Mais en dehors du personnel soignant ou auxilliaire, les hépatites virales HB Ag + ont fait l'objet de nombreux travaux (99-183-142-97-12-127) chez les malades de néphrologie. LESKI et COLL (98) sur 88 sujets subissant des séances de dialyse périodique en trouvent 22 porteurs de l'antigène, mais onze seulement présentent une hépatite. Sur 67 transplantés, 14 étaient HB Ag + .

Dans l'ensemble d'ailleurs l'affection a une allure différente : si les membres du personnel font le plus habituellement une hépatite franche avec disparition de l'antigène, les dialysés et les transplantés ont un tableau clinique souvent discret, une cytolyse modérée et un antigène persistant longtemps, voire indéfiniment.

Dans notre étude, ce type de malade représente 19,3 % (6 cas) des observations. Nous avons observé une évolution prolongée ou persistante dans quatre cas (Obs. n° 13-19-21-24) avec positivité de l'antigène jusqu'à ce que les malades ne soient plus suivis, sauf chez l'un d'eux où l'on a pu noter sa disparition (Obs. n° 2), mais après quatorze mois d'évolution. Néanmoins, un des malades (Obs. n° 5) a évolué vers la guérison avec négativation de l'antigène. Dans l'observation n° 4, le sujet, qui était dialysé, a présenté une hépatite suivie d'une guérison clinique et biologique, mais les examens ultérieurs ont montré la persistance de l'HB Ag.

C/- La transmission

L'interrogatoire des malades n'a pas permis de toujours retrouver l'évènement précis à l'origine de la contamination. Dans huit observations (Obs. n° 3-10-16-20-22-25-29-30), il n'y a pas de contexte particulier, et en tout cas, pas d'injections parentérales dans les six mois précédant l'hospitalisation. En revanche, un "environnement" favorable est retrouvé dans tous les autres cas. A signaler dans ce groupe que pour deux malades (Obs. n° 2 et 8), sans antécédents d'inoculation, l'interrogatoire retrouvait des hépatites récentes dans l'entourage familial.

II - CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DES OBSERVATIONS

A/- Les critères de classification

1°) La durée d'évolution

Par les ponctions biopsies pratiquées en période pré-ictérique, on sait qu'il existe déjà des perturbations microscopiques avant l'apparition des premiers signes cliniques. Il serait plus satisfaisant de déterminer avec une précision, même relative, le moment à partir duquel ce substratum anatomique peut être observé, pour marquer le début de l'évolution de la maladie.

En l'absence d'une base histologique, les critères sont donc principalement cliniques, marqués par l'existence de la phase prodromique dont la durée varie d'un sujet à l'autre. Cependant, cette phase peut manquer, l'affection débutant d'emblée par l'ictère.

L'hypertransaminasémie peut représenter le troisième signe marquant le début de l'évolution. C'est elle qui est devenu le premier critère des enquêtes systématiques à la recherche d'hépatites anictériques.

Dans notre étude, c'est la cytolyse biologique qui a permis cinq fois de faire le diagnostic. Dans trois cas, (Obs. n° 13-19-21) il s'agit de transplantés dont les transaminases ont été trouvées augmentées lors d'examens systématiques. Les deux autres observations (n° 20 et 25) concernent des malades hospitalisés dans le service pour une autre affection, mais dont les perturbations biologiques étaient évidentes.

D'une manière générale, la guérison est appréciée par la normalisation des examens de laboratoires et la disparition progressive des manifestations cliniques. Cependant, les P.B.F. pratiquées après guérison clinique et biologique objectivent pour WASERSTEIN et COLL (187) des lésions histologiques dans 19,75 % des cas.

En réalité, si la ponction-biopsie représente la méthode la plus sûre pour affirmer la guérison, l'obtention d'un tel critère se heurte à des difficultés pratiques évidentes. Nous basant sur les signes cliniques et biologiques nous avons rangé nos observations dans le cadre généralement admis des hépatites prolongées simples quand l'évolution était supérieure à six semaines, et dans celui des hépatites chroniques quand elle dépassait six mois.

2°) Le tableau clinique et biologique

Si l'hépatite comporte toujours une altération anatomique, il peut s'y ajouter ou non une insuffisance fonctionnelle qui trouve son expression majeure dans les formes aiguës graves. Les arguments cliniques et biologiques ont constitué les critères de classement de certaines de nos observations, en particulier de celles dans lesquelles la séméiologie clinique comportait une ascite (Obs. n° 26-27-29-30) ou un coma (Obs. n° 31).

3°) L'histologie

Cependant, les constatations histologiques ne peuvent pas être séparées de ces derniers cas et c'est en nous basant sur elles que nous avons été conduit à individualiser le groupe des cirrhoses.

B/- Classification anatomo-clinique

1°) Le premier groupe comprend les hépatites prolongées simples (Obs. n° 1 à 17).

La plupart ont été suivies jusqu'au retour à la normale, ou presque, des données biologiques.

En revanche, les observations de quatre malades restent incomplètent (Obs. n° 6-10-11-15), la guérison n'ayant jamais pu être constatée. Pour trois d'entre-eux, l'antigène Australia était toujours positif lors du dernier examen. Un autre, (Obs. n° 13), est décédé d'hémorragie digestive. En l'absence de critères évolutifs, nous les avons néanmoins classés dans cette série.

L'observation n° 16 concerne une malade qui, huit mois après l'épisode hépatique aigu initial conserve l'antigène Australia. La P.B.F. montrant un foie pratiquement normal, elle nous a semblé répondre aux critères définis plus haut.

Enfin, la biopsie de la malade de l'observation n° 17 objective de discrètes altérations histologiques, après un épisode clinique anictérique qui était peut-être une hépatite, mais au cours duquel aucune investigation biologique n'a été pratiquée. L'antigène Australia trouvé peu de tems après serait en faveur de cette hypothèse. Cependant, dans le doute, il nous a paru préférable de n'en pas faire une hépatite chronique.

Dans les douze cas où l'évolution a pu être suivie jusqu'à son terme, nous avons toujours observé la disparition de l'HB Ag parallèlement à la guérison, sauf dans trois observations (n° 4-16-17).

2°) Les hépatites chroniques persistantes

Elles représentent un groupe de sept malades (Obs. n° 18 à 24) dont trois sont des transplantés.

Les arguments chronologiques ou histologiques ont fait défaut dans deux cas :

- L'un des malades a présenté une hépatite dont l'évolution s'est poursuivie au moins neuf mois après la disparition de l'HB Ag, mais la P.B.F. n'a été pratiquée que six semaines après le début de l'histoire clinique (Obs. n° 19).
- L'autre observation (n° 22) concerne une malade chez laquelle le diagnostic de périartérite noueuse a été porté dans le service, après vérification histologique. L'interrogatoire ne retrouvait aucun antécédent d'hépatite. Cependant les transaminases, bien que peu élevées, n'avaient pas des valeurs normales. La P.B.F. a montré des altérations parenchymateuses et inflammatoires en faveur d'un processus hépatitique avec, en outre, une fibrose portale et centro-lobulaire. En raison des lésions, et malgré l'absence de point de repère chronologique, l'hypothèse d'un processus chronique nous a paru la plus plausible.

3°) Les cirrhoses

Au nombre de six, elles ne forment pas un groupe homogène, tant du point de vue étiologique que du point de vue clinique.

Un éthylisme important a pu être retrouvé chez quatre malades (Obs. 25-26-27-29) et trois d'entre-eux ont été hospitalisés pour décompensation oedémato-ascitique. Pour l'un d'eux (n° 29), il s'agissait de la troisième poussée. Le quatrième (n° 25), adressé pour délirium tremens, présentait un tableau clinique et biologique de cirrhose compensée. L'histologie montrait une sclérose déjà marquée et une stéatose hépatique.

Pour les deux autres observations, l'éthylisme peut être exclus tant sur les données de l'interrogatoire que sur les conditions de vie de l'une des patientes qui était une débile mentale, vivant en hôpital psychiatrique depuis de nombreuses années (Obs. n° 28). Chez cette malade, le tableau clinique et biologique était celui d'une hépatite. Une première biopsie avait, en effet, montré des lésions d'hépatite, confirmant d'ailleurs l'aspect laparoscopique. Le deuxième examen pratiqué quatre mois plus tard notait une aggravation avec une fibrose inflammatoire constituée de cordons assez larges enserrant des vestiges de parenchyme tandis que d'autres régions étaient mieux conservées. Le tableau réalisé est celui d'une cirrhose post-nécrotique.

L'autre malade (Obs. n° 30), âgée de 72 ans, avait présenté un ictère à l'âge de sept ans. Hospitalisée pour décompensation ascitique, l'interrogatoire n'avait pas retrouvé d'épisode aigu récent. Les antécédents de crises douloureuses de l'hypochondre droit et la découverte d'une lithiase vésiculaire nous font évoquer une origine lithiaque possible.

Cliniquement et biologiquement deux malades ont présenté un tableau franc avec élévation des transaminases (Obs. n° 25 et 28). Pour les autres, l'infection virale dont témoignait la présence de l'HB Ag était masquée par le tableau bruyant de la décompensation.

4°) Hépatite aiguë grave

Nous avons classé enfin la dernière observation (n° 31) dans le cadre des hépatites aiguës graves. L'intervalle ictère-coma était de dix jours environ. Les signes biologiques ont été inquiétants avec une prothrombine à 24 %. La laparoscopie montrait un foie atrophié et la P.B.F. pratiquée douze jours après le début de l'ictère, une nécrose sub-massive à 50 %. L'évolution a été heureusement favorable.

III - L'ANTIGENE AUSTRALIA DANS LES AFFECTIONS HEPATIQUES ET DANS DIVERS ETATS PATHOLOGIQUES CONCERNES PAR LES OBSERVATIONS

1°/- Hépatite prolongée - Hépatite aiguë grave

A la suite des travaux de BLUMBERG et PRINCE , KRUGMAN et GILES, établissant l'identité de l'antigène Australia et de l'antigène S.H. , de nombreux travaux ont confirmé son association avec l'hépatite sérique et ont fait état de la recherche de l'HB Ag au cours de l'hépatite aiguë.

La fréquence des taux de positivité est variable suivant les publications, les différences étant à imputer à la méthode employée, à la date du prélèvement et aux critères utilisés pour le diagnostic d'hépatite sérique.

BLUMBERG (20), en 1967, le trouve dans cinq cas sur quarante-huit (10,4 %) d'hépatite aiguë. En 1969 (22), dans 41 % des hépatites post-transfusionnelles et 22 % des hépatites infectieuses. COSSART (37) le trouve dans douze cas d'hépatites virales sur cinquante-sept. CROCKE (67) dans trente-neuf cas sur quarante-neuf testés les deux premiers jours de l'ictère.

L'antigène Australia peut être détecté dans le sérum pendant la phase d'incubation, avant l'élévation des transaminases (PRINCE cité par BERTRAND), pendant la période préictérique et au stade ictérique, la chance d'observer la positivité étant d'autant plus grande que le prélèvement a été plus précoce. Par la suite on sait que l'antigène persiste pendant un temps variable, en moyenne de trois à quatre semaines. Il disparaît généralement quand l'ictère pâlit, le plus souvent avant le retour à la normale des transaminases.

Dans onze cas d'hépatites prolongées sur dix-sept où nous pouvons admettre la guérison biologique ou histologique, nous avons néanmoins assisté à la persistance de l'HB Ag deux fois (Obs. n° 4 et 16), ce qui laisse planer un doute sur l'évolution ultérieure. Par ailleurs, sa disparition ne signifie pas nécessairement la guérison. Nous avons pu le noter dans l'observation n° 31 où sa négativation a précédé l'apparition de l'insuffisance hépatique aiguë et du coma.

2°/- Hépatite chronique

La fréquence de l'HB Ag dans l'hépatite chronique donne lieu à des statistiques divergentes. En 1969, FOX dans dix-neuf cas d'hépatites chroniques persistantes et 32 cas d'hépatites chroniques actives ne le trouve jamais. En 1970, SHERLOCK (158), le signale dans six cas d'hépatites chroniques actives sur treize. WRIGHT (191), une fois sur vingt ; GITNICK (191), trois fois sur vingt-et-un. A Lyon, TETE, VACHON et TREPO (174) font état de 30,5 % d'hépatites chroniques surtout agressives avec HB Ag positif. Plus récemment, ORTIZ, dans sa thèse inspirée par M. GIRARD (120), étudiant trente-cinq cas d'hépatites chroniques confirmées, note la présence de l'HB Ag dans 51 % des cas. Si dans la majorité des travaux publiés, le passage à la chronicité n'est pas strictement rattaché à la positivité de l'antigène Australia, sa persistance n'en constitue pas moins un facteur important dans la possibilité d'une évolution chronique.

Le parallélisme entre la guérison clinique et biologique et la négativation de l'HB Ag n'est pas absolu. Dans deux cas (Obs. n° 18 et 23) l'antigène a persisté après la normalisation des transaminases.

2°/- Cirrhose

Dans la cirrhose, l'HB Ag a été trouvé avec une fréquence variable (8 cas sur 45 pour DEMIREL et COLL (51)), fonction surtout de l'étiologie.

Dans la cirrhose alcoolique, l'HB Ag est en règle négatif (60-104-159). La positivité retrouvée dans les quatre cas de notre étude est à rattacher à une atteinte virale surajoutée que l'on peut vraisemblablement rendre responsable de la décompensation dans trois observations. Notons à cet égard que TETE et VACHON (174) en 1973, dans un groupe de dix cirrhoses alcooliques présentant une hépatite intercurrente à l'origine de la décompensation ou d'un ictère, on trouvé l'HB Ag dans six cas sur 10.

Si, au cours des cirrhoses cryptogénétiques, l'incidence est faible : 11 % pour MENACHE (104), elle est plus élevée en cas d'étiologie post-nécrotique.

4°/- Périartérite noueuse (86-178-180-181-182)

La recherche systématique de l'antigène Australia en Hépatologie a permis en 1971 à TREPO et THIVOLET (180) de le trouver chez trois malades présentant une périartérite noueuse associée à des stigmates divers d'hépatite virale. L'un d'eux avait un profil biologique d'hépatite subaiguë, confirmée par la P.B.F. . L'année suivante TREPO peut ainsi rassembler quinze cas de P.A.N. avec antigénémie Australia, dont sept cas Lyonnais. La maladie commence le plus souvent par une hépatite latente, anictérique, donc nullement évocatrice. Histologiquement, elle prend régulièrement l'allure d'une hépatite chronique agressive, plus rarement celle d'une hépatite chronique persistante ou d'une cirrhose. L'antigène Australia est trouvé soit précocément, soit secondairement : dans 70 % des cas au cours de la première année d'évolution et dans 58 % des cas avant six mois, et généralement à un titre élevé. Cette fréquence élevée suggère que le virus de l'hépatite sérique peut jouer un rôle étiologique dans une proportion non négligeable de périartérite noueuse.

Notre malade (Obs. n° 22) n'avait aucun antécédent patent d'hépatite sérique. Nous avons vu que chez elle la séméiologie histologique était plutôt celle d'une hépatite chronique persistante, associée à des perturbations biologiques modérées.

Observations		Ballonnisation	Cytolyse	Nécrose	Stéatose	Régénération	Oedème	Infiltration Inflammat.	Fibrose	Stase biliaire	Durée évolution	HB Ag dernier examen
1- FRA..			+	-	-	+	?	+	-	-	3 mois	-
2-MEL..	1		+	+	-	++	-	++			>2 mois	-
	2		+	+	-	+	+	++	-	-		
3-PIS..		+	-	-	-	-	-	+	-	-	3 mois	-
4-CAD..			++	-	-	-	-	+	-	-	?	+
5-AS.M..		+	+	-	-	-	-	+	-	-	3 mois	-
6-HED..		-	+	-	-	+	++	+	-	++++	?	?
7-RIV..		+	+	+	-	+	+	+	-	+	2 m ½	-
8-MOP..		+	+++	++	+	+	++	+	+	-	3 mois	-
9-FAU..		+	+	-	-	+	+	+	-	-	3 mois	-
10-CAM..		-	+	-	-	+	+	+	-	-	?	+
11-LET..		+	-	+	++	-	-	-	+	-	>4 mois	+
12-PER..			+	+	-	+	+	++++	-	+	4 mois	-
13-GRE..		+	++	+	-	+	+	+	-	-	?	+
14-LAD..	1	++	++	+	-	++	-	++	-	-	5 mois	-
	2	+	+	+	-	++	-	++	+	++		
	3	-	-	-	+	+	-	+	+	-		
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
15-PER..		++	+	-	-	+	++	+	-	-	?	+
16-ZAH..		-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 mois	+
17-DOU..		-	-	-	+	-	-	++	-	-	?	+

Observations	Ballonnisation	Cytolyse	Nécrose	Stéatose	Régénération	Oedème	Infiltration Inflammat.	Fibrose	Stase biliaire	Durée évolution	HB Ag dernier examen
18-CLA.. 1	-	-	-	-	-	-	++	+	-	>10 m.	+
	-	-	-	-	-	-	-	+	-		
19-GUS	-	-	-	++	-	+	+	-	-	2 mois	?
20-ROC..	+	+	-	-	++	-	++	+	-	>9 mois	-
21 GAR.. 1	+	+	-	-	++	+	++	-	+	1 an	+
2	+	+	-	-	+	+	+	-	+		+
22-LOM..	+	+	-	-	+	+	+	+	-	?	+
23-CHA.. 1	++	+	-	+	+	-	+	-	-	30 m.	+
2	+	+	-	+	+	-	++	+/-	-		
24-TOE..	+	+	-	-	-	-	+	++	++	>30 m.	-
25-GUI.. 1	+	+	-	+	-	+	-	++	-	2 m ½	+
2	+	++	+	+	-	++	++	+	-		
26-COG.. 1	-	-	-	-	-	+	-	++++	-	?	+
2	+	-	-	+	-	+	-	++++	-		
27-VIG..	+	++	+	-	-	-	+	+++	++++	75 j.	-
28-Fou.. 1	+	-	-	-	-	-	+++	++	++	?	+
2	+	-	-	-	-	-	++	++	++		
1	-	-	-	++	+	+	+	++++	-		
2	-	-	-	+	+	+	+	++++	-		
29-LAF.. 3	-	-	-	+/-	+	+	+	++++	-	?	+
4	-	-	-	+/-	+	+	+	++++	-		
30-COR..	+	+	+	-	-	+	++	+++	-	?	+
31-FAU.. 1	?	++	++	-	++	++	+++	+	+	3 mois	-
2	++	++	+	-	+	-	+	+	+++		

IV - CORRELATIONS HB Ag ET TABLEAUX ANATOMO-CLINIQUES

A/- L'intensité des perturbations histologiques - Evolution

Reprenant les coupes histologiques concernant nos observations nous avons tenté d'apprécier l'importance des altérations parenchymateuses et mésenchymateuses, ainsi que les signes de stase biliaire, par un système de cotation de 1 à 4 + dont on peut critiquer le caractère relativement approximatif mais qui a l'avantage de permettre une vision rapide et schématique de l'ensemble des prélèvements (cf tableaux).

Si les observations concernant des malades hospitalisés, c'est-à-dire présentant un tableau clinique plus parqué ou une évolution plus longue que normalement, on peut observer que les lésions sont comparables à celles ordinairement constatées, dans les hépatites communes prolongées et hépatites chroniques persistantes ; si elles laissent présager une évolution bénigne, les P.B.F. , dans ce groupe, ne permettent en rien de prévoir sa durée dans les observations où celle-ci a pu être déterminée.

La recherche d'une éventuelle différence dans le degré d'intensité des lésions histologiques entre l'hépatite épidémique et l'hépatite HB Ag + a donné lieu à peu d'études. IWARSON et COLL en 1972 (79) étudient un groupe de cent soixante-cinq cas d'hépatites classées en A ou B par réaction sérologique. Ils observent une atteinte cellulaire parenchymateuse plus importante dans les hépatites B, tandis que de manière significative la cholestase intrahépatique est trouvée de manière plus fréquente dans les cas présumés d'hépatites A.

SUDIN et COLL (168) rapportent l'observation d'un groupe de 53 malades présentant une hépatite virale, histologiquement prouvée, HB Ag + ou HB Ag - recevant un traitement identique. Sur les prélèvements pratiqués en phase aiguë, ils observent un degré de nécrose hépatocellulaire plus grand chez les sujets HB Ag + . Néanmoins, le pourcentage de guérison complète diffère peu puisqu'il est de 89,2 % chez les malades HB Ag + et de 83,3 % chez les malades HB Ag - . On peut rapprocher ces conclusions du travail précédemment cité de TETE et VACHON (174) qui, dans deux-cent -six cas, ne constatent aucune modification des délais d'évolution et de gravité de l'hépatite aiguë quand l'HB Ag est présent.

B/- Les sous-types d'antigène Australia

Certains ont cherché à établir une corrélation entre les sous-types d'antigène Australia et le degré de l'atteinte hépatique.

NIELSEN et LE BOUVIER (112) en 1973, étudiant un groupe de 199 malades HB Ag + atteints d'affections hépatiques variées, trouvent chez 183 d'entre-eux qui présentent une hépatite aiguë vérifiée par P.B.F., le sous-type Y dans 79 % des cas et le sous-type D dans 21 % des cas, la maladie est plus sévère dans ce dernier groupe. Ils observent une distribution semblable chez vingt-deux malades HB Ag + atteints d'hépatite chronique également vérifiée par P.B.F. . En revanche, dans dix cas de cirrhose, ils observent uniquement le sous-groupe D.

COUROUCE-PAUTY et SOULIER (209) chez cent-six porteurs sains, trouvent le sous-type Y dans 47 % des cas et le sous-type D dans 53 % des cas. Dans les hépatites aiguës, D : 42 % - Y : 58 % , c'est-à-dire une différence non significative mais dans un sens plutôt comparable à celui de NIELSEN. Dans les hépatites chroniques , D : 6 fois et Y : une fois.

Il semblerait que les sous-types d'HB Ag soient associés à des caractères cliniques et anatomiques particuliers. Le sous-type Y prédominerait dans l'hépatite aiguë. Cependant HOLLAND (cité par COUROUCE-PAUTY) trouve dans ce cas là prépondérance du groupe D. Les choses paraissent moins nettes pour l'hépatite chronique. NIELSEN trouve la même proportion tandis que pour SOULIER, le sous-type D est plus fréquemment rencontré dans cette affection. Plus récemment une autre équipe (210), sur un groupe de cent malades, aboutit aux mêmes conclusions.

C/- HB Ag et lésions spécifiques

Peut-on alors parler de lésions histologiques spécifiques dans les hépatopathies HB Ag + ?

En 1973, HADZIYANNIS (205) note chez les sujets porteurs d'HB Ag dans le sérum, un aspect particulier des hépatocytes en microscopie optique.

Un certain nombre de cellules sont le siège d'une modification du cytoplasme sur une aire plus ou moins étendue. Il remarque en effet une coloration plus pâle, faiblement éosinophile, finement granitée. Cet aspect ressemble à celui du verre dépoli (ground glass). Ces régions cytoplasmiques sont fréquemment entourées d'une couronne optiquement vide, peut-être par le fait d'une rétraction.

Plus récemment, PEQUIGNOT et COLL (206) décrivent des images semblables chez sept malades dont six porteurs d'antigène Australia (l'HB Ag n'a pas été recherché dans le 7ème cas). Cet aspect est intéressant car il a été prouvé (205) par immunofluorescence qu'il correspond souvent à la présence de l'antigène dans les hépatocytes. En effet, pour GERBER et HADZIANNIS (62) en microscopie électronique, ces hépatocytes, qui ont un aspect de verre dépoli, contiennent des structures filamenteuses et circulaires dans les citernes du réticulum endoplasmique, qui possèdent les déterminants antigéniques de l'HB Ag. STEIN en 1971 (165) avait déjà noté un aspect comparable chez deux donneurs HB Ag + avec, dans le cytoplasme des hépatocytes, des particules de 30 nm.

Pour notre part, dans l'observation n° 19, nous avons pu faire des remarques comparables : le cytoplasme de certains hépatocytes paraissait mat et dépoli. Il s'agissait,dans ce cas, de l'un des trois malades chez lesquels nous avons trouvé des particules intracytoplasmiques.

Cette altération particulière est, à notre connaissance, le seul aspect histologique spécifique à avoir été décrit chez les malades porteurs d'HB Ag , en microscopie optique.

D/- Etat hépatique des porteurs d'HB Ag

A l'occasion d'une enquête systématique en Mars 1971, chez l'une de nos malades (Obs. n° 15) on trouve un HB Ag positif alors que les investigations biologiques sont normales et qu'il n'y a pas d'hépatite. Quatorze mois plus tard, cette malade présente une hépatite typique.

Une autre de nos observations (n° 17) concerne une malade chez laquelle un syndrome douloureux fébrile de l'hypochondre droit a fait évoquer une hépatite. Le bilan biologique est normal trois semaines après cet épisode, mais l'HB Ag est positif. Neuf mois plus tard, la P.B.F. pratiquée en raison de la persistance de l'HB Ag objective une très discrète fibrose inflammatoire.

Enfin, chez une troisième malade, les prélèvements histologiques observés huit mois après une hépatite, montrent un foie normal, tandis que la recherche de l'HB Ag confirme la positivité et que le bilan biologique est également normal.

Le portage a été ainsi constaté chez ces trois malades. Aucun contrôle histologique n'a été malheureusement pratiqué, avant l'apparition des signes cliniques, dans le premier cas. Les deux autres ont montré soit un foie normal soit un foie pathologique.

Le problème de l'état hépatique des porteurs d'HB Ag n'est pas résolu.

En 1969, PRINCE (cité par SINGLETON - 160) met en évidence chez trois donneurs HB Ag + , un cas d'hépatite chronique ; les deux autres ne comportent que de minimes anomalies histologiques.

SINGLETON en 1971 (160) parmi un ensemble de quarante-sept donneurs, en isole vingt-cinq qui sont HB Ag + . Se basant sur les données cliniques et biologiques, il les divisent en trois groupes :

- Groupe 1 : Hépatite franche (8 cas). Un des malades subit une P.B.F. qui révèle un aspect d'hépatite aiguë typique.
- Groupe 2 : (10 malades) - 5 P.B.F. sont pratiquées qui montrent :
  - . un cas d'hépatite aiguë
  - . deux cas d'hépatite persistante
  - . deux cas d'hépatite chronique agressive.

- Groupe 3 : Il s'agit de sujets cliniquement normaux (7 cas)

Quatre subissent une P.B.F. qui objective :

. une cirrhose post-nécrotique

. une hépatite persistante

. une fibrose persistante centrolobulaire

. une polymorphie hépatocellulaire en foyers.

En définitive, chez dix sujets qui subirent une P.B.F., parmi les vingt-cinq donneurs, des anomalies histologiques ont été observées, allant d'un aspect fibreux subnormal à une cirrhose post-nécrotique.

La même année, BANKE (10) trouve dix-sept porteurs d'HB Ag apparamment sains, sur dix mille donneurs Danois. Tous ont un examen histologique normal, sauf un qui présente une cirrhose.

En 1972, RICCI (141) découvre des altérations hépatiques chez six donneurs HB Ag + sans manifestations cliniques, ni augmentation de transaminases. Cette étude confirme l'impression de SINGLETON pour lequel on peut observer une atteinte hépatique histologique avec un bilan fonctionnel normal chez des sujets par ailleurs asymptomatiques.

En 1972, REINICKE et COLL (140) étudiant une série de 13.300 donneurs Danois en trouvent vingt-quatre avec un HB Ag persistant, sans signes cliniques, ni perturbations biologiques. Les P.B.F. réalisées dans tous les cas, révèlent une cirrhose, six prélèvements strictement normaux et six fois une stéatose modérée. Les onze autres présentent des altérations portales ou parenchymateuses plus ou moins marquées.

En 1973, PAPADOPOULOS et COLL (126) publient une série de trente-et-un porteurs HB Ag + asymptomatiques, dont quatorze ont des S.G.P.T. supérieures à la valeur normale. L'examen microscopique est normal dans deux cas. Les vingt-neuf autres ont des anomalies histologiques variables : quatre ont une infiltration inflammatoire avec réaction parenchymateuse ; vingt-cinq une petite réaction cellulaire principalement dans les espaces portes.

Plus récemment, en 1974, RUSSEL et COLL (145) font état d'une série de trente-neuf donneurs HB Ag + ou HB Ab + dont douze avaient des perturbations biologiques. Les prélèvements hépatiques réalisés dans onze cas montrent chez trois sujets, une hépatite chronique persistante et des anomalies histologiques minimes chez les cinq autres.

En définitive, le problème n'est pas tranché. Il faudrait peut-être suivre lesporteurs par des contrôles histologiques répétés sur des périodes suffisamment prolongées pour apprécier la fréquence réelle des anomalies hépatiques. Cependant la positivité de l'antigène Australia s'observe aussi bien chez des sujets histologiquement anormaux que chez des porteurs sans anomalies.

L'origine du portage n'est, par ailleurs, pas constamment expliquée. Si l'anamnèse retrouve parfois un épisode hépatitique, dans un passé plus ou moins récent, la plupart des donneurs n'ont pas d'antécédents hépatiques. On peut alors envisager l'hypothèse d'une hépatite anictérique, infraclinique à l'origine de l'antigénémie persistante qui pourrait être favorisée par une certaine tolérance héréditaire (170), comme cela semble très probable dans certaines affections comme le mongolisme ou la thalassémie.

E/- Pathogénie de l'atteinte hépatique

Une conception d'ordre immunologique de l'atteinte hépatocytaire dans l'hépatite aiguë a été imaginée par HUGHES en 1933 (cité par ZUCKERMAN -200). SHULMAN et BARKER (cités par SHULMAN - 159) en 1969. notent la présence de complexes antigène-anticorps dans le sérum de malades atteints d'hépatites aiguës ou chroniques HB Ag +. Au cours de la même année, ALMEIDA et WATERSON (5) dans l'étude dont nous avons parlé plus haut, conçoivent l'hypothèse du rôle des complexes HB Ag - HB Ab dans la pathogénie des lésions hépatiques de l'hépatite sérique et établissent un parallèle avec la maladie sérique. BRZOSKO et COLL (29) en se basant sur des résultats obtenus par immunodiffusion et par des techniques utilisant un anticorps immunofluorescent, en arrivent à la même conception. Ce rôle des complexes

antigène-anticorps semble confirmé par les expériences séduisantes de NOWOSLOWSKI et COLL (116) qui, injectant des complexes AG-AC dans la peau du flanc d'un lapin, observent l'apparition de phénomènes inflammatoires locaux.

Cependant cette théorie est l'objet de discussions.

PRINCE et TREPO en 1971 (120) rapportent les résultats obtenus dans la recherche de l'HB Ag et de l'HB Ab chez cinquante-huit porteurs chroniques en utilisant respectivement pour l'antigène et l'anticorps l'hémagglutination et l'inhibition de l'hémoglobulination. Ils observent qu'il n'existe aucune corrélation entre la présence ou l'absence de complexes immuns et la présence ou l'absence d'hépatite chronique active, où avec l'importance de l'atteinte histologique. Bien que des mécanismes immunologiques puissent jouer un rôle dans la pathogénie de l'hépatite chronique, certains pensent qu'ils n'interviennent pas par l'intermédiaire des complexes antigène-anticorps, d'autant que l'hépatite peut évoluer vers la cirrhose chez des sujets agammaglobulinémiques et qu'inversement, la thérapeutique immunodépressive peut entraver le mécanisme pathogénique dans les hépatites sévères.

En 1971, DUDLEY , FOX et SHERLOCK (55) mesurent les titres d'HB Ag et de la fraction C 3 du complément chez quatre vingt-sept malades ayant l'HB Ag dans leur sérum et chez dix-huit patients présentant une nécrose massive. Ils observent que le titre de l'HB Ag est inversement proportionnel à l'atteinte hépatique. Les taux les plus bas sont trouvés dans l'hépatite fulminante. Dans les cas d'antigénémie chronique, les titres les plus élevés sont observés chez les porteurs, plus bas dans l'hépatite chronique persistante, plus bas encore dans l'hépatite chronique agressive. L'atteinte hépatique ne peut pas être rapportée à la fraction C 3 du complément, excepté dans la réponse massive ou ses taux sont constamment abaissés, ce qui suppose que ces faibles taux ne sont pas la conséquence d'une consommation élevée de C 3 par les immuns complexes, mais le résultat d'une diminution de la synthèse (70). Il semblerait ainsi, que

les dégats hépatiques et l'évolution clinique chez les sujets HB Ag + sont vraisemblablement en rapport avec les variations de la réponse cellulaire immunitaire de lhôte plutôt qu'avec la formation de complexes immuns ou l'importance quantitative de l'agent infectieux.

En 1972, la même équipe (54) reprend la même théorie. La nécrose hépatocytaire est en relation avec la réponse de l'hôte à l'agent infectieux. Cette réponse étant contrôlée par les lymphocytes T, ce sont les variations dans leur fonction qui détermineraient les évolutions cliniques différentes. Et ils s'appuient sur plusieurs arguments. Les malades HB Ag + qui ont un système immunitaire cellulaire perturbé, spontanément, comme les mongoliens, les insuffisants rénaux, les sujets atteints de lèpre lépromateuse ou de certaines leucoses, ou artificiellement comme les greffés, présentent le plus souvent une maladie subclinique, sans grandes perturbations biologiques et un HB Ag persistant. De même, dans l'hépatite aiguë, l'arrêt de la corticothérapie instituée à un stade précoce s'accompagne souvent d'une rechute tandis que la reprise thérapeutique entraîne une amélioration. L'immunodépression s'associe aussi à une tendance à l'antigénémie et à la persistance de l'hépatite.

DUDLEY et COLL, de leur côté, proposent la théorie suivante pour expliquer les évolutions cliniques variables pouvant résulter du contact avec le matériel contenant l'HB Ag.

L'agent infectieux pénètre dans l'hépatocyte. Il prolifère, produit des particules infectieuses et un excès d'enveloppe externe . Les deux sont déversés hors de la cellule sans avoir provoqué de nécrose. Au cours de ce transfert, les antigènes spécifiques du virus s'incorporent à la surface de la membrane des cellules infectées. Quant aux antigènes circulants, ils sont identifiés par les lymphocytes T immunocompétents qui prolifèrent et produisent un certain nombre de lymphocytes sensibles. Ceux-ci peuvent reconnaître les antigènes de surface des cellules infectées et réagir avec eux. Cette réaction provoque la formation par le lymphocyte de facteurs solubles, dont l'action résultante est la destruction du virus et celle de la cellule dans laquelle il se trouve. Dans l'hypothèse d'une réponse

immunitaire normale, les lymphocytes T du malade réagissent de cette façon; la conséquence en est la nécrose hépatocytaire et l'inactivation du virus. Quand l'hépatite est anictérique, ictérigène ou fulminante, on peut concevoir que le tableau est fonction autant du nombre de cellules infectées que de la virulance et de la dose du virus. Si tous les hépatocytes sont atteints, il en résultera une hépatite fulminante ; s'il y en a peu, le malade présentera une hépatite aiguë typique et s'il y en a encore un plus petit nombre, il s'agira d'une hépatite latente. Le résultat en est l'élimination du virus de l'organisme du fait d'une réponse immunitaire normale, l'évolution se fait vers la mort ou la guérison complète.

Dans le cas des porteurs apparamment sains, la réponse immunitaire serait inadaptée, soit par une trop importante quantité d'antigène soit par l'absence de réponse spécifique des lymphocytes T. Le résultat serait une atteinte hépatocytaire minime ou nulle. Le virus peut proliférer et les fonctions hépatiques restent normales.

Quand la fonction du lymphocyte T est quantitativement perturbée par incapacité à proliférer ou par production inadaptée de facteurs cytotoxiques, il s'ensuit un profil évolutif intermédiaire. Il y a une nécrose cellulaire par réponse immunitaire mais elle reste insuffisante pour réagir avec les cellules infectées. Cliniquement, il s'agira d'une hépatite aiguë dont l'évolution sera chronique par persistance de l'atteinte hépatocytaire et production continue d'antigène.

Ces deux théories séduisantes demandent à être confirmées. D'autant que les conceptions de POPPER et BLUMBERG relancent le débat.

Pour POPPER et MACKAY (207) l'HB Ag est un complexe formé d'un virion et d'une certaine quantité de protéines de l'hôte.

Ces protéines comprennent des structures variées pré-existantes d'hépatocytes. L'hépatite chronique, pourrait résulter de deux processus :

- elle est le résultat d'une réponse immunitaire continue et réduite, au virion ou aux protéines de la particule de DANE. L'évolution persistante serait due à la présence du virion par réaction incomplète.

- il existe une réaction auto-immune continue aux composants spécifiques de l'hôte provenant de l'enveloppe externe des particules scindées d'HB Ag . Il y aurait ainsi formation d'un auto antigène dont la nature serait responsable de l'affection.

BLUMBERG (cité par GRENIER et COLL - 68-136) a une conception voisine de l'HB Ag. Pour lui, il s'agit d'un ICRON (néologisme composé à partir des initiales INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH). Ce nouveau concept représente l'HB Ag comme étant composé d'un agent infectieux externe, qui est le virus, et d'un constituant de l'organisme (protéines allotypiques). Quand l'ICRON pénètre dans l'organisme, on peut envisager plusieurs possibilités.

1ère hypothèse : L'hôte n'a pas d'antigène comparable à l'HB Ag. Il en résulte une hépatite aiguë. L'ICRON se comporte comme un virion. L'organisme réagit vivement. Le résultat est soit une évolution grave, soit une guérison complète.

2ème hypothèse : L'hôte possède des allotypes voisins. L'HB Ag est toléré par l'organisme. Il persiste longtemps en entraînant des lésions hépatiques.

3ème hypothèse : L'infection chronique provoque la formation de quantité insuffisante d'anticorps. Des complexes se forment à l'origine d'affections comme la périartérite noueuse.

4ème hypothèse : L'hôte possède strictement les mêmes antigènes que l'HB Ag. Dans ce cas, il n'y a donc aucune réponse immunitaire. C'est la situation réalisée chez le porteur sain.

Si toutes ces théories diffèrent dans l'interprétation du mécanisme intime de l'atteinte hépatocytaire, elles onten commun une explication des altérations hépatiques, de nature immunologique. La nécrose ne serait pas due à la multiplication du virus dans la cellule. En ce qui nous concerne, nous avons observé, comme nous le verrons plus loin, des particules d'aspect viral principalement, dans le noyau des hépatocytes et dans certaines observations nous avons été étonnés de leur très grand nombre alors que les structures cellulaires étaient conservées. Ce qui peut faire penser en effet que la multiplication du virus n'est pas responsable en soi de la nécrose cellulaire.

VII - LES PARTICULES VIRALES

I - MATERIEL ET TECHNIQUES

Des examens en microscopie électronique pour la recherche des particules virales ont été pratiqués, chez dix-neufs malades. Les prélèvements ont subi une double fixation au glutaraldéhyde à 2,5 % et au tetroxyde d'Osmium à 1 %. Ils ont été inclus dans l'Epon. Les coupes ultrafines confectionnées à l'aide de l'ultramicrotome L.K.B. ont été montées sur grilles munies de Formwar et colorées avec l'Acétate d'Uranyle en solution méthylique et avec le Citrate de Plomb. Microscopes HITACHI HUIIC et PHILIPS EM 300. Les grilles ont été examinées par le Docteur LEUNG (T.K.).

II - RESULTATS

1°) Aspect morphologique

Sur un total de dix-neuf biopsies, nous avons retrouvé des particules d'aspect viral dans dix-sept observations, comparables à celles qui ont été décrites dans des publications antérieures.

Il s'agit d'éléments arrondis, de taille assez régulière dont le diamètre varie de 21 à 25 nm, avec une moyenne de 22 nm, sans capsule externe. Cet aspect sphérique comporte cependant une ébauche d'angulation qui leur confère une allure pentagonale ou hexagonale. Au fort grossissement, elles sont composées de sous-unités de 2,5 à 3 nm de diamètre réparties soit dans toute la particule lui donnant un aspect homogène, soit plus souvent, à la périphérie, de telle sorte qu'elle affecte une allure en couronne avec un centre clair.

Numéros Observations	NOYAU			CYTOPLASME	
	Dispersées	En amas	Liées au corps nucléaires	Libres	Liées au réticulum endoplasmique
1 - FRA...	+	+			
2 - MEL...	+				
3 - PIS...	+				
4 - CAD...	+				
5 - ASM...	+				
12 - PER...	+				
13 - GRE...	+	++			
16 - ZAH...	+				
18 - CLA...	+++				
19 - GUS...	+++			+	+
21 - CAR...	+				
22 - LOM...	++				
24 - TOE...	+	+++	++	+	
25 - GUI...	+		+		
26 - COQ...	+		+		
27 - LAF...	+++			+	+
30 - COR...	+				

2°) Localisation et nombre

a/- Dans tous les cas, nous avons observé des particules intranucléaires. Elles sont souvent isolées dans le nucléoplasme, sepérées des constituants du noyau par un halo clair. Certaines sont groupées, avec des modalités de groupement variable. Parfois, elles sont disposées uniformément dans le noyau entre les amas chromatiniens et périchromatiniens. D'autres fois, elles sont assemblées en grand nombre sous forme de véritables inclusions arrondies ou ovalaires de contours toujours réguliers, sans jamais de membrane limitante, dont la taille varie de 1 à 6 dans lesquelles on ne trouve que des particules à l'exclusion de tout constituant nucléaire normal.

Nous avons observé des corps nucléaires analogues à ceux décrits au cours d'affections virales et qu'on attribue à une hyperactivité cellulaire. Des particules virales leur étaient liées dans trois cas, de manière assez étroite, localisées soit à l'intérieur de la couronne fibrillaire, soit sur la couronne elle-même, soit, enfin, aux alentours.

b/- Dans trois observations seulement, nous avons observé des particules intracytoplasmiques. Leur aspect morphologique est identique. Elles sont toujours en petit nombre, isolées les unes des autres, parfois difficiles à individualiser et à différencier de certains constituants du cytoplasme. Elles sont libres, ou liées aux éléments du réticulum endoplasmique.

Nous avons regroupé ces constatations concernant la localisation, le mode de groupement des particules et leur relation avec certains constituants cellulaires dans un tableau annexe. Leur nombre a été apprécié par une quotation de 1 à 3 + .

III - COMMENTAIRES

A/- Formes anatomo-cliniques :

Les observations dans lesquelles nous avons trouvé des particules virales se répartissent de la manière suivante :

- Hépatites prolongées : 8 cas (Obs. n° 1-2-3-4-5-12-13-16)
- Hépatites chroniques persistantes : 5 cas (Obs. n° 18-19-21-22-24)
- Cirrhoses (quelqu'en soit l'étiologie) : 4 cas (Obs. n° 25-26-29-30)

Aucune particule n'a été trouvée dans l'observation n° 14 (hépatite prolongée) et dans l'observation n° 31 (hépatite aiguë grave).

Cette variété dans le tableau anatomoclinique n'est guère surprenante. Les particules virales ont été observées dans toutes les formes d'hépatite : Hépatite aiguë (108-161) - Hépatite mortelle (6-115-154) - Hépatite chronique (1-62-77) - Cirrhose post-hépatitique (52-77). De plus, CARAMIA et COLL (31) - STEIN et COLL (165-166-167) - GERBER et COLL (62) en décrivent également chez les porteurs sains.

Par ailleurs, dans un travail récent, TAPP et COLL (172) ne trouvent aucune corrélation entre le nombre de noyau contenant les particules et l'aspect histologique du foie en microscopie optique.

En pratique, du fait de cette variété, leur présence ne semble avoir aucune signification pour le pronostic de la maladie. D'autre part, en dehors des cirrhoses, nous avonsconstaté une évolution favorable dans 6 cas d'hépatites prolongées sur 8 et dans 3 cas d'hépatites chroniques sur 5, les autres concernant des malades perdus de vue ou décédés d'affection intercurrente.

Si la présence de particules n'a aucune signification péjorative, elles peuvent être absentes dans les tableaux graves avec nécrose importante. Nous n'en avons en effet pas trouvé dans l'observation n° 31 concernant une forme aiguë.

B/- Circonstances étiologiques

1°) Ainsi que cela a été rapporté dans de nombreuses publications, tous nos malades qui avaient des particules virales avaient également l'antigène Australia dans leur sérum.

2°) Les particules virales, comme les affections HB Ag +, sont sensiblement plus fréquentes dans certaines circonstances favorisantes. Les malades soumis à un traitement immunodépresseur sont souvent concernés.

AHMED et HUANG (1) en 1971, publient l'observation de particules intranucléaires et intracytoplasmiques, chez un transplanté traité par immunodépresseurs. L'étude de DEUTSCH et LESLIE SPENCE (52) concerne deux transplantés. Les 5 malades de HUANG (77) sont également des gréffés. SIRTORI par ailleurs (161) fait des descriptions identiques chez 3 malades qui recevaient un traitement à l'Azathioprine pour une hépatite.

Dans notre étude, nous avons trouvé des particules chez tous les greffés sans exception. On conçoit que les perturbations des réponses immunitaires favorisent la multiplication du virus et que celui-ci se trouve en grand nombre dans la plupart des hépatocytes. NELSON et Coll. (108) attribuent précisément la grande quantité de particules des observations de NOWOSLAWSKI (115) à l'état immunitaire des malades qui présentaient des syndromes lymphoprolifératifs.

Une semblable explication peut être admise dans le cas du malade hémodialysé en raison d'une insuffisance rénale chronique (N° 4). Ce contexte étiologique n'est pas inhabituel puisqu'on le retrouve dans plusieurs publications. C'est ainsi que l'une des observations d'ALMEIDA et Coll. (6) concerne un sujet dialysé.

Les cirrhoses enfin nous ont paru être un terrain prédisposé. Certaines explications de leur plus grande sensibilité aux infections évoquent des perturbations fonctionnelles des immunoglobulines qui pourraient s'accompagner d'un déficit en anticorps spécifiques.

Au total, un certain terrain particulier constitue un facteur favorisant indiscutable, puisque nous le retrouvons dans plus de la moitié (58,8 %) de nos observations de particules virales (1 dialysé, 4 cirrhoses, 5 transplantés).

C/- Localisation :

Dans la plupart des travaux publiés, les particules sont intranucléaires, soit exclusivement (31), soit en majorité. Cependant STEIN et Coll. (165) font état de 2 donneurs HB Ag +, apparamment sains dont les examens montrent des particules dans les citernes du réticulum endoplasmique. Il n'y en a aucune dans les noyaux.

Pour POPPER et SCHAFFNER (136) (citant EDGINGTON et Coll.) , dans les hépatites à la phase aiguë, avec des lésions assez discrètes, les particules prédominent dans le noyau des hépatocytes. Au contraire, chez les porteurs leur situation est surtout cytoplasmique. En 1974, GERBER et Coll. (62) 2tudient deux groupes de sujets HB Ag +, l'un est composé de 5 hépatites chroniques, l'autre de porteurs apparamment sains. Dans le premier cas, ils observent l'HB Ag sous la forme de particules intranucléaires et en moins grand nombre dans le cytoplasme, de quelques hépatocytes et de certaines cellules de KUPPFER. Dans le deuxième groupe, qui comprend 14 porteurs, l'aspect est variable : chez deux d'entre eux, dont les transaminases sont élevées, l'HB Ag se trouve dans le cytoplasme et à l'intérieur du noyau. Chez les autres, l'HB Ag n'est trouvé que dans le cytoplasme. En outre, ils observent de nombreuses formations filamenteuses et circulaires, intracytoplasmiques, de 20 à 30 nm, dont certains semblent correspondre à des tranches de sections de formes filamenteuses. Elles sont isolées ou en amas, à l'intérieur des citernes du réticulum endoplasmique dilaté et sinueux. Ces images correspondent pour eux à des protéines virales codées représentant probablement l'excès de matériel d'enveloppe stocké dans les citernes du réticulum. La différence dans la distribution de l'HB Ag , surtout voire exclusivement cytoplasmique chez les porteurs et inversement, principalement intranucléaire dans

les hépatites chroniques, suggère que chez les porteurs, l'infection est le résultat d'une réplication virale minime, mais avec une synthèse abondante de protéines virales codées à l'intérieur du cytoplasme. Dans l'hépatite chronique, ou sous traitement immunodépresseur, la réplication est intense associée à une diminution de la synthèse de matériel viral.

Sur ce point, il est difficile de trancher, car nous n'avons pas d'observations de particules intracytoplasmiques strictes. Cependant, nous en avons trouvées chez trois malades qui présentaient également des particules intranucléaires en grand nombre. L'une était soumise à un traitement immunodépresseur (N° 24).

Dans les 6 observations où nous avons vu des particules nombreuses, dispersées, associées ou non à des amas (++ et +++ dans le tableau), il y avait deux hépatites chroniques (N° 18 et 22), une cirrhose (N° 27) et trois malades recevant de l'Azathioprine. Il semble bien qu'une plus grande quantité de particules ou de formations en amas à l'intérieur du noyau s'observent plus souvent dans les situations immunologiques perturbées. Le très grand nombre de particules dans certaines observations sans lésion de nécrose, font penser que la cellule a une plus grande tolérance vis-à-vis de ce matériel infectieux.

CONCLUSIONS

Dans un groupe homogène de trente-et-un malades atteints d'affections hépatiques aiguës ou chroniques et dont le sérum contenait l'antigène Australia, nous avons observé : dix-sept hépatites prolongées, sept hépatites chroniques persistantes, une hépatite aiguë grave et six cas de cirrhose. L'une des observations concernait une périartérite noueuse.

Il ne semble pas que la présence de l'antigène Australia constitue un facteur de gravité. Il n'y a pas de parallélisme constant entre sa disparition et la guérison de l'affection. Si cela se vérifie souvent, nous avons cependant observé un tableau clinique et biologique grave chez un malade dont l'antigène s'était déjà négativé. Inversement un contrôle histologique s'est révélé normal chez une autre malade qui restait porteur de l'HB Ag.

Des contrôles histologiques ont été pratiqués dans tous les cas. Bien que nous n'ayons pas de groupe témoin sans HB Ag, les altérations histologiques que nous avons constatées nous ont paru assez communes et en tout cas sans caractères spécifiques.

Sur dix-neuf examens en microscopie électronique, dix-sept nous ont permis de trouver des particules virales comparables à celles qui ont fait l'objet de nombreuses publications et qui possèdent les propriétés antigéniques de l'antigène Australia. Leur présence n'a aucune signification pérojative. On ne peut établir aucune corrélation entre le nombre des particules et l'intensité des altérations histologiques. Nous les avons observées avec une plus grande fréquence chez certains malades comme les cirrhotiques et les sujets soumis à un traitement immunodépresseur. C'est également dans ces cas qu'elles étaient les plus nombreuses. Ceci montre l'importance du terrain, sans doute lié à des perturbations des phénomènes immunologiques.

Le Président de la Thèse : M. Bette

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD
Professeur J.P. GARIN

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 9 SEP. 1974
Le Premier Vice-Président de l'Université
CLAUDE BERNARD
Professeur R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AHMED N.M. - HUANG S.N. - SPENCEL L.

Australia Antigen and Hepatitis - An electron microscopic study
Arch. Pathol. 1971, 92, 66-72.

2 - AKEYAMA J. - KAMADA J. - KOIZUMI T. - ABE H.

The localization of the Australia Antigen in the liver by immuno-fluorescence.
J. Clin. Pathol. 1972, 25, 1071-1074.

3 - ALMEIDA J.D.

Individual morphological variations seen in Australia Antigen positive sera.
Am. J. Dis. Child - 1972, 123, 303-309.

4 - ALMEIDA J.D. - RUBINSTEIN D. - SCOTT E.J.

New Antigen . Antibody system in Australia Antigen positive hepatitis.
Lancet 1971 , 2, 1225.

5 - ALMEIDA J.D. - WATERSON A.P.

Immune complexes in Hepatitis
Lancet 1969, 2, 983-986.

6 - ALMEIDA J.D. - WATERSON A.P. - TROWELL J.M. - NEALE G.

The finding of virus-like particles in two Australia Antigen positive human livers.
Microbios 1970, 2, 145-153.

7 - ALMEIDA J.D. - ZUCKERMAN A.J. - TAYLOR P.E. et Al

Immune electron microscopy of the Australia S.H. (Serum Hepatitis) Antigen.
Microbios 1969, 1, 117-123.

8 - BAGGENSTOSS A.H.

Pathological anatomy of hepatitis.
J.A.M.A. 1957, 165, 1099-1107.

9 - BAGROS P. - MAUPAS P. - AUDURIER A. et Coll.

Hémodialyse rénale et antigène Australia. Mise en évidence simultanée de l'antigène et de l'anticorps correspondant chez le même malade.
J. Urol. Néphrol. 1970, 76, 1042-1046.

10 - BANKE O. - DYBJAKER E. - NORDAMFELT E. - REINICKE V.

Australia antigen and antibody in 10.000 Danich blood donors.
Lancet 1971, 1, 860.

11 - BAYER M. - BLUMBERG S. - WERNER B.

Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's syndrom and Hepatitis.
Nature 1868, 218, 1057-1059.

12 - BEC Ph. - TON THAT H. - CONTE J. and Coll.

Evolution chronique et cirrhogène d'une épidémie d'hépatites dans un centre d'hémodialyse périodique.
J. Urol. & Néphrol., 1971, 77-953.

13 - BEL A.

Les formes évolutives de l'hépatite virale et leur traitement.
Journées Lyonnaises de Médecine 1972.

14 - BERTRAND L.

L'Hépatite virale revue et corrigée par l'Antigène Australia
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1971, 60, 393-412.

15 - BERTRAND J.L. - TREPO Ch. - COSENTINO C. - BRETTE R.

Etude de l'Hépatite virale en milieu hospitalier.
LYON. Méd. 1972, 227, 2, 139-145.

16 - BETZ E.H. - FIRKET J.

Hépatites à virus - Anatomo-pathologie humaine.
Editions DESOER - Liège 1964.

17 - BIANCHI L.

Morphologic features in biopsy diagnosis of acute viral hepatitis.
Edited by H. POPPER and F. SCHAFFNER : Progress in liver diseases
Vol. 3 NEW-YORK - Grune and Stratton 1970, 236-251.

18 - BIANCHI L. - DE GROOTE J. - DESMET V.J. and Coll.

Morphological criteria in viral hepatitis
Review by un international group.
Lancet 1971, 1, 333-337.

19 - BLUMBERG B.S.

L'Antigène Australia.
Nouv. Press. Med. 1974, 14, 859-860.

20 - BLUMBERG B.S. et Coll.

Australia antigen in Down's syndrom, leukemia and hepatitis.
Ann. of Internal. Med., 1967, 66, 924.

21 - BLUMBERG B.S. - ALTER H.J. - VISNICH S.

A new Antigen in Leukemia Sera
J.A.M.A. 1965, 191, 541.

22 - BLUMBERG B.S. - SUTNICK A.I. - LONDON W.T
Australia Antigen and Hepatitis
J.A.M.A. 1969, 207, 1895-1896

23 - BLUMBERG B.S. - SUTNICK A.I. - LONDON W.T. - MILLMAN I.
Australia Antigen - In : THE LIVER P. 269-285
Ed. by Edward A. GALL and F.K. MOSTOFI - 1973

24 - BOLIN T.D. - DAVIS A.E. - LIDDELLOW A.G.
Liver disease and cell - mediated immunity in hepatitis - associated - Antigen (HAA) carriers.
GUT 1973, 14, 365-368.

25 - BONDUE H.
Antigène Australia en pathologie hépatique chronique.
Acta Gastro-entérologica Belgica
1973, 36, 284-301.

26 - BOYER J.L. - KLATSKIN G.
Aspect de la nécrose dans l'Hépatite virale aiguë
(Patterns of necrosis in acute viral hepatitis).
NEW-ENGL. J.MED. , 1970, 283, 1063-1071

27 - BROZOSKO W.J. - BUDKOWSKA A. - SLUSARCZYK J. - NOWOSLAWSKI A.
Varieties of HB Ag.
NEW-ENGL. J. MED. 1974, 290-461.

28 - BRZOSKO W.J. - MADALINSKI K. - KRAWCZYNSKI A.
Antigenic determinants on Australia Antigen particles.
Lancet 1970, 1, 1058.

29 - BRZOSKO W.J. - MADALINSKI K. - KRAWCZYNSKI K. - SKWARSKA H. - NOWOSLAWSKI A.
Australia Antigen immune complexes in patients with différent forms of hepatitis.
J. Inf. Dis. 1971, 123-251.

30 - CACHIN M. - PERGOLA F. - Mme GUYET - ROUSSET P. - BRUN Ph.
L'hépatite chronique post-virale
Sem. Hop. 1964, 55 , 8, 3008.

31 - CARAMIA F. - De BAC C. - RICCI G.
Virus like particles within hepatocytes of Australia Antigen carriers.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 309-311.

32 - CAROLI J. - ETEVE
Hépatite à virus - Epidémiologie et Anatomie pathologique
Ass. Med. 1954, 12, 168-180.

33 - CERAT G. - RICHER G. - VIALLET A. - COTE J. - TURGEON F.
Detection of Australia antigen in liver biopsies by immunofluorescence.
Canad.Med. Ass. J. 1973, 108, 981-984.

34 - CHASTEL - BEZON - BERENI
Hépatites virales persistantes : aspects histologiques et évolutifs.
Arch. Anat. Path. 1971, 19, N° 1, 31-38.

35 - CHEVREL M.L. - BELTAIN M. - RICHIER J.L.
Etude histopathologique du foie au cours d'une épidémie récente d'ictère infectieux.
Path. Biol. 1957, 33, 553-562.

36 - Mc COLLUM R.W. - NIEDERMAN J.C. - EVANS A.S. and Col.
Viruses in viral hepatitis
Lancet 1969, 1, 778-779.

37 - COSSART Y.E.
Hepatitis Antigen
Lancet 1969, 1, 1216

38 - COSSART Y.E.
What is Australia Antigen
AMER. J. Dis. Child. 1972, 123, 321-322.

39 - COSSART Y.E. - FIELD A.M.
Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis.
Lancet 1970, 1, 848.

40 - COULERU O. - GERMAN A. - BOUSQUET O. - SARRAZIN A.
Immune complexes in larges particles of Australia antigen in polyarteritis.
Lancet 1972, 1, 445.

41 - COULERU O. - MOULIAS R. - PETER F. - BOUSQUET O. - GERMAN A.-LOEPER J.
Etude ultra-structurale de l'antigène Australia
I - Diversités morphologiques de l'antigène Australia
Nouv. Presse Méd. : 1973, 2, 1633-1637.

42 - COULERU O. - MOULIAS R. - PETER P. - BOUSQUET O. - GERMAN A. - LOEPER J.
Etude ultra-structurale de l'Antigène Australia
II - Analyse morphologique de l'antigène Australia dans divers états pathologiques.
Nouv. Presse Méd. 1973, 2, 1639-1644.

43 - COULERU O. - MOULIAS R. GERMAN A.
Morphologic evolution of the Australia antigen in one case of hépatitis.
Amer. J. DIS. CHILD. 1972, 123, 318-319.

44 - COULERU O. - MOULIAS R. - GERMAN A. - PETER. - LOEPER
Morphological features of Australia antigen in the course of viral hepatitis.
ANN. Med. Interne 1973, 124, 513-519.

45 - COYNE V.E. - MILLMAN P. - CERDA J. - GERSTLEY J.S. - LONDON W.T. SUTNICK A.I. - BLUMBERG B.S.
The localisation of AU A G by immunofluorescence
J. Exp. Med. 1970, 131, 307.

46 - DACCAK MUNZER
Evolution of the importance of liver biopsy, analysis of 240 cases.
Amer. J. Gastroenterology 1963, 39, 470-479.

47 - DANE B.S. - CAMERON Ch. & BRIGGS M.
Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis.
Lancet 1970, 1, 695-698.

48 - DEDIU S.
Aspects clinico-histologiques et pathologiques de l'hépatite virale prolongée.
Rev. Intern. Hepatol. 1968, 18, 487.

49 - DE GROOTE J. - DESMET V.J. - GEDIG K.P. - KORB G. - POPPER H. - POULSEN H.
A classification of chronic Hepatitis
Lancet 1968, 2, 626-628.

50 - DESMYTER J. - WU.TSE LIU - CREEMERS J.
The large particle of Australia antigen
Amer. J. Dis Child. 1973, 123, 315-318.

51 - DEMIREL N. - PIRNAR A. - TELETAR H. - KARACADAG S.
Australia antigen in cirrhosis
Amer. J. Gastroenterol. 1973, 59, 332-335.

52 - DEUTSCH G.F. - LESLIE SPENCE
Virus like particles in the liver and their relationship to Australia antigen.
Lancet 1972, 1, 447.

53 - DUBOIS R.S. - SILVERMAN A. - SLOVIS T.L.
Chronic active hepatitis in children.
Am. J. Dig. Dis. 1972, 17, 575-582.

54 - DUDLEY F.J. - FOX R.A. - SHERLOCK S.
Cellular immunity and hepatitis. Associated Australia antigen liver disease.
Lancet 1972, 1, 723-726.

55 - DUDLEY F.J. - FOX R.A. - SHERLOCK S.

Relationship of hepatitis associated - Antigen to acute and chronic liver injury.
Lancet 1971, 2, 1-3.

56 - DUNN A. - PETERS R. - SCHWEITZER I. - SPEARS R.

Virus like particles in livers of infants with vertically transmitted hepatitis.
Arch. Pathology - 1972, 94, 258-264.

57 - ETIENNE J.P. - GUEROULT N. - BOUILLOT P. - CHAPUT J.C.

Hépatite virale. Comparaison des résultats et des examens biologiques, laparoscopiques, cliniques et biologiques à propos de 75 cas.
Méd. Chir. Dig. 1972, 1, 173-177.

58 - FALLON H. - WESSLER S.T. - AVIOLI L.V.

Chronic active hepatitis
J.A.M.A. 1972, 221, 888-893.

59 - FAUVERT R.

Histoire de l'antigène Australia.
Revue du Praticien, 1970, 20, 2479-2483.

60 - FOX R.A. - NIAZI S.P. - SHERLOCK S.

Hepatitis associated antigen in chronic liver diseases.
Lancet 1969, 2, 609-612.

61 - GATEAU Ph. - SCOTTO J. - CHICOT D. - HOMBERG J.C. - SALMON Ch. - CAROLI J.

Antigène Australia et Hépatites.
Revue Médico-chirurgicale des maladies du foie, 1971, 46, 1, 15-23.

62 - GERBER M.A. - HADZIYANNIS S. - VISSOULIS C. - SCHAFFNER F. - PARONETTO F. - POPPER H.

Hepatitis B. antigen : Nature and distribution of cytoplasmic antigen in hepatocytes of carriers.
Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 1974, 145, 863-867.

63 - GERSTLEY B.J.S. - CUSTER R.P. - BLUMBERG B.S. - LONDON W.T. - SUTNICK A.I. - COYNE V.S.

Liver biopsies in patients with and without Australia antigen.
Arch. Pathol. 1972, 93, 4, 366-372.

64 - GILES J.P. - Mc COLLUM R.W. - BERNDTSON L.W. - KRUGMAN S.

Viral hepatitis : relation of Australia SH antigen to the Willowbrook MS2 strain.
N. Engl. J. Med. 1969, 281, 119.

65 - GITNICK G.L. - GLEICH G.J. - SCHOEFIELD L.J. - BAGGENSTOSS A.H. BLUMBERG B.S. - LONDON W.T. - SUMMERSKILL WH.J.
Australia antigen in chronic active disease with cirrhose.
Lancet 1969, 2, 285-288.

66 - GOCKE D.J. - GREENBERG H.B. - KAVEY N.B.
Hepatitis antigen. Detection of infections of blood donors
Lancet 1969, 2, 248.

67 - GOCKE D.J. - KAVEY N.B.
Hepatitis antigen - correlation with disease and infectivity of blood-donors.
Lancet 1969, 1, 1055.

68 - GRENIER B. - MAUPAS Ph. - PILLOT J. - VARGUES R.
Nature et pathogénicité de l'antigène Australia.
Nouv. Presse Méd. 1974, 3, 877-880.

69 - GROB P.J. - JEMELKA H.
Faecal SH. Australia antigen in acute hepatitis.
Lancet 1971, 1, 206-208.

70 - GUARDIA J. - MARTINEZ - VAQUEZ J.M. - MARSAL J. - FERRAGUT A. - BACARDI R.
Les complexes immuns au cours des hépatites virales. L'hépatite fulminante.
Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 1763-1768.

71 - GUST I. - GROSSE G. - KALDOR J. et Al.
Virus like particles in Australia antigen associated hepatitis.
Lancet 1970, 1, 953.

72 - HADZIYANNIS S. - VISSOULIS C. - MOUSSOUROS A. - AFROUDAKIS A.
Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver.
Lancet 1972, 1, 976-979.

73 - HERMANN G. - SICARD D. - GODEAU P.
Périartérite noueuse et antigène Australia.
Nouv. Presse Méd. 1973, 2, N° 10, 655.

74 - HIRSCHMAN R.J. - SHULMAN N.R. - BARKER L.F. - SMITH K.O.
Virus like particles in sera of patients with infectious and serum hépatitis.
J.A.M.A. 1969, 208, 1667.

75 - HOFFNAGLE J.H. - CERETY R.J. - BARKER L.F.
Antibody to hepatitis B. Virus core in man.
Lancet 1973, 2, 869-873.

76 - HOLLINGER F.B. - AACH R.D. - GITNICK G.L. - ROCH J.K. - MELNICK J.L.
Limitations of solid phase radioimmunoassay for HB Ag in reducting frequency of post-transfusion hepatitis.
N. Engl. J. Med. 1973, 289, 385-391.

77 - HUANG S.N.
Hepatitis - associated antigen : an electron microscopic study of virus like particles in liver cells.
Am J. Pathol. 1971, 64, 483-500.

78 - HUANG S.N. - MILLMAN I. - O'CONNEL A. - ARONOFF A. - GAULT H. - BLUMBERG B.S.
Virus like particles in Australia antigen associated hepatitis.
Am. J. Pathol. 1972, 67, 3, 453-462.

79 - IWARSON S. - LUNDIN P. - HERMODSSON S.
Liver morphology in acute viral hepatitis related to the hepatitis antigen.
J. Clin. Pathol. 1972, 25, 850-855.

80 - JAVITT N.B.
Chronic active hepatitis.
Am J. Med. 1973, 55, 733.

81 - JENSON A.B. - Mc COMBS R.M. - MELNICK J.L.
Au Antigen particles.
Lancet 1970, 2, 311.

82 - JEZEQUEL Am. - ALBOT G. - NEZELOF Ch.
Les cellules claires dans l'hépatite parenchymateuse. Etude comparée en microscopie optique et électronique.
Press. Méd. 1960, 68, 567-570.

83 - JOKELAINEN P.T. - KAT KROHN - FINLAYSON and PRINCE A.M.
Serum "virus-like" particles in chronic hepetitis, and cirrhosis : relation to immunogical tests pour hepatitis B Antigen.
Gastroenterology 1973, 65, 796-801.

84 - JONES P.O. - GOLDSMITH H.J. - WRIGHT F.K. - ROBERTS C. - WATSON D.C.
Viral hepatitis. A staff hazard in dialysis units.
Lancet 1967, 1, 835.

85 - JOZWIAK W. - KOSCIELAK J. - MADALINSKI K. - BRZOSKO W.J. - NOWOSLAWSKI A.
R.N.A. of antigen Australia
Nature 1971, 229, 92-94.

86 - JUNGERS P. - DRUEKE T. - ZINGRAFF J. - HINGLAIS N. - LAVER M.C. & BACH J.F.
Périartérite noueuse et antigène Australia.
Ann. Méd. Interne 1974, 125, 421-426.

87 - KATER L. BORST - EILERS E. - VAN GORP L.H.M.
Immune complexes in viral hepatitis
Lancet 1972, 1, 447-448.

88 - KATER L. - SCHMITZ - Du MOULIN F. - BORST - EILERS E.
Acute viral hepatitis B.an immune complex disease?
Lancet 1974, 1, 364.

89 - KROHN K. - FINLAYSON N.D.C. - JOEKELAINEN P.T. and Col.
Electron microscopical and immunological observations on the serum hepatitis (S.H.) Antigen in primary biliary cirrhosis.
Lancet 1970, 2, 379-383.

90 - KRUGMAN S. - GILES J.P. - et HAMMOND J.
Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection.
J. A.M.A. 1967, 200, 365-373.

91 - KRUGMAN S. - GILES J.P.
Viral hepatitis - New light on an old disease.
J.A.M.A. 1970, 212, 1019.

92 - LAMOTTE M. - SEGRESTA J.M. - MARTIN E. - CAULIN C.
Hépatites virales observées en milieu hospitalier Parisien (85 cas)
1 - Etude clinique et biologique.
Sem. Hop. Paris. 1966, 42, 2399-2409.

93 - LAMOTTE M. - MARTIN E. - SEGRESTA J.M. - CAULIN C.
Hépatites virales observées en milieu hospitalier Parisien (85 cas)
II - Etude histologique.
Sem. Hop. Paris. 1166, 42, 2410-2419.

94 - LAUMONIER R. - METAYER J. - MARCHE Cl. - GAUDRAY A.
La régénération épithéliale dans les hépatites virales prolongées.
Ann. Anat. Path. Paris 1970, 15, 115-128.

95 - LAVERDANT Ch. - CARRIBAUD J. - DISCAMPS S - SERFATI A. - LEGUAY J. - ESSIOUX A. - MERMET J.
Le risque d'évolution scléreuse au cours et à l'issue des hépatites virales. Essai d'appréciation et modalités.
Rev. Méd. Chir. des maladies du foie. 1969, 44-89.

96 - LEMAIRE A.
L'Antigène Australia.
Presse Méd. 1971, 79, 2357.

97 - LESKI M. - Catherine GRIVAUX and Anne-Marie COUROUCE - PAUTY
Australia antigen in hemodialysis and renal transplantation units .
Vox Sang 1970, 19, 359-368.

98 - LESKI M. - GRIVAUX C. et COUROUCE-PAUTY A.M.
L'Antigène Australia dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale.
Presse Méd. 1971, 79, 391-394.

99 - LONDON W.T. - DIFIGLIA M. - SUTNICK A.I. - BLUMBERG B.S.
An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit Australia antigen and differences in host reponse.
N. Eng. J. Med. 1969, 281- 571.

100 - LONDON W.T. - SUTNICK A.J. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen and acute viral hepatitis
Ann. Inter. Med. 1969, 70, 55-59.

101 - Mc CALLUM
Etude virologique et sérologique des hépatites virales.
Rev. Prat. 1968, XVIII - 2541.

102 - MAURIN J. - COUROUCE-PAUTY A.M.
Attemptedisolation of hepatitis virus in human diploid cells.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123 - 314.

103 - De MELEUNAERE
L'antigène associé à l'hépatite dans les cas d'hépatite banale et chronique et dans les cas de cirrhose.
Arch. Franc. Med. aapar. Dig. 1971, 60, 670-676.

104 - MENACHE D. - BOYER C. - SCHLEGEL N.
Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant en pathologie et chez le personnel hospitalier.
Arch. Franc. Mal. Appar. Dig. 1971, 649-664.

105 - MILLMAN I. - ZAVATONE V. - GERSTLEY B.J. - BLUMBERG B.S.
Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique.
Nature, 1969, 22, 181-184.

106 - MISTILIS S.P. - BLACKBURN C.R.B.
Active chronic hepatitis.
Amer. J. Med. 1970, 48, 484-495.

107 - MULLER R. - MAESS J. - DEICHER H.
Demonstration of Australia antigen in the liver by immunofluorescence.
Dtch-Med. Wschr. 1973, 98, 93-99.

108 - NELSON J.M. - BARKER L.F. - DANOVITCH S.H.
Intra nuclear aggregates in the liver of a patient with serum hepatitis.
Lancet 1970, 2, 773-774.

109 - NEURATH A.R. - COSIO L. - PRINCE A.M. - LIPPIN A. - IKRAM H.
Hepatitis B. antigen : separation of two populations differing in particle size distribution.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1973, 143, (2), 440-445.

110 - NIELSEN J.O. - DIETRICHSON O. - ELLING P. - CHRISTOFFERSEN P.
Incidence and meanning of persistance of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis : development of chronic hepatitis.
N. Engl. J. Med. 1971, 285, 1157.

111 - NIELSEN J.O. - NIELSEN M.H. - REINICKE V.
Absence of Dane particles in Au-antigen carriers with histologocally normal liver.
Lancet 1972, 2, 934.

112 - NIELSEN J.O. - LE BOUVIER G.L.
Subtypes of Australia antigen among patients and healthy carriers in Copenhagen. A relation betwen the subtypes and the degree of liver damage in acute viral hepatitis.
N. Engl. J. Med. 1973. 288. 1257-1261.

113 - NIELSEN J.O. - NIELSEN M.H. - ELLING P.
Differential distribution of Australia antigen. Associated particles in patients with liver diseases and normal carriers.
N. Engl. J. Med. 1973, 288, 484-487.

114 - NEZELOF C.
Les hépatities virales. Anatomie pathologique.
Revue du Praticien 1968, 17, 2559-2565.

115 - NOWOSLAWSKI A. - BRZOSKO W.J. - MADAMINSKI K. - KRAWCZYNSKI K.
Cellular localisation of Australia antigen in the livers of patients with lymphoproliferative disorders.
Lancet 1970, 2, 394-417.

116 - NOWOLAWSKI A. - SWIDERSKA H. - MADALINSKI K. - BRZOSKO W.J.
Inflammatory effect of Au-antibody immune complexes
Lancet 1971, 1, 598.

117 - ORCEL L. - SMADJA A.
Anatomie pathologique des hépatites à virus.
Revue de Médecine 1968, 2, 85-98.

118 - ORCEL L. - ANTOINE H. - SMADJA A.
Pathological findings in viral hepatitis
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 291-299.

119 - ORCEL L. - SMADJA A. - GRYNBLAT A. - SCOTTO J.
Aspects anatomo-pathologiques et évolutifs actuels des hépatites à virus.
Anal. Anat. Pathol. 1970, 15, 61, 104.

120 - ORTIZ J.P.
Antigène Australia dans les hépatopathies de l'adulte.
Thèse - Lyon 1974.

121 - OUDEA P. - DOMART - OUDEA M.C. - FAUVERT R.
Ultra-structure hépatique.
I - Le foie normal.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1967, 12, 527.

122 - OUDEA P. - DOMART - OUDEA M.C. - FAUVERT R.
Ultra-structure hépatique
II - Le foie pathologique
Rev. Franc.et Clin. Biol. 1967, 12, 641-665.

123 - OUDEA P. - PERRIN D.
Les hépatites virales aiguës bénignes. Symtômes, évolution et traitement.
Rev. Prat. 1968, XVIII - 2581.

124 - PALIARD P. - GRIMAUD J.A.
Le diagnostic histologique des hépatites chroniques et ses difficultés.
C.M.L. 1974, 50, 1795-1998.

125 - PALIARD P. - MOTIN J. - GRIMAUD C. - CUCHE M.
Aspects histologiques des hépatites aiguës cytolytiques graves. Intérêt de la ponction biopsie du foie.
Rev. Int. Hepat. 1969, 5, 261-271.

126 - PAPADOPOULOS N.M. - TRAIANOS G.P. - THOMAKOS A.P. - TINIAKOS G.
Biochimical findings compared with histologic observations in carriers of hepatitis B antigen .
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1973, 143, 323-325.

127 - PATTISON C.P. - MAYNARD J.E. - BERQUIST K.R. - HANAH WEBSTER
Serological and epidemiological studies of hepatitis B in haemodialysis units.
Lancet 1973, 2, 172-174.

128 - PAVEL I. - CAMPEANU S. - BONAPARTE M. - PETROVICI R.
Ultra-structural aspects of the liver in the viral hepatitis.
Digestion 1969, 4, 221-229.

129 - PETERS A. - PETERS J. - HERVE A.
L'Antigène Australia
Journal de Médecine de BESANCON 1971, 7, 2, 81-91.

130 - PIANTE M.

Aspects évolutifs et éléments pronostiques actuels des hépatites virales prolongées.
Thèse - LYON 1970.

131 - POPPER H.

Acute hepatic necrosis in hepatitis
In Read. A.E., (Ed) : the liver
COLSTON PAPERS N° 19
London - Butterworths 1967, 181-189.

132 - POPPER H.

The pathology of viral hepatitis.
C.M.A. Journal 1972, 106, 447-452.

133 - POPPER H. - MACKAY I.R.

Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis.
Lancet 1972, 1, 1161.

134 - POPPER H. - SCHAFFNER F.

Hepatic Injury from infectious agents : acute viral hepatitis.
In : Liver-structure and function.
Mc GRAW-HILL. New-York 1957.

135 - POPPER H. - SCHAFFNER F.

Hepatic Injury from infectious agents : chronic viral hepatitis.
In : Liver-structure and function.
Mc GRAW-HILL. New-York 1957.

136 - POPPER H. - SCHAFFNER F.

Hepatitis B. antigen particles and prognosis in hepatitis.
N. Engl. J. Med. 1973, 288, 518-519.

137 - PRINCE A.M.

Relation of Australia and SH. antigen
Lancet 1968, 2, 462.

138 - PRINCE A.M. - TREPO C.

Rôle of immune complexes involving SH. antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet 1971, 1, 1309-1312.

139 - RAUBER G. - PIROTTE J. et CHEVAL M.C.

Essai d'appréciation histopathologique de l'évolution cirrhogène des hépatites chroniques.
Rev. Fr. Gastro-Enterol. 1972, 77, 37-42.

140 - REINICKE V. - DYBKJAER E. - POULSEN H. - BANKE O. - LYLLOFF K - NORDENFELT E.

A study of Australia antigen positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology.
N. Engl. J. Med. 1972, 286, 867.

141 - RICCI G. - DEBAC C. - CARAMIA F.
Liver disease in Australia antigen carriers.
Lancet 1972, 1, 494.

142 - RICHER G. - HOULE G. - VIALLET A. - TURGEON F. - GUEVIN R.
Antibodies against coat HB Ag.
Lancet 1974, 1, 356.

143 - RINGERTZ O. - NYSTROM B.
Hepatitis in a haemodialysis unit.
Lancet 1969, 2, 745-746.

144 - RUBIN E.
Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic criteria.
Gastroenterology 1963, 45, 400-412.

145 - RUSSEL R.I. - GOLDBERG D.M. - ALLAN J.G. - Mc SWEEN R.N.M. - WALLACE J.
A study of hepatic disease in Australia antigen and antibody positive blood donors.
Digestive diseases 1974, 19, 113-121.

146 - SCHAEFER J.W. - SCHIFF L. - GALL E. - OIKAWA Y.
Progression of acute hepatitis to postnecrotic cirrhosis.
Am. J. Med. 1967, 42, 348.

147 - SCHULMAN N.R. - BARKER L.F.
Virus like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Sciences 1969, 165, 3890, 304.

148 - SCHAFFNER F.
The structural basis of altered hepatic function in viral hepatitis.
Am. J. Med. 1970, 49, 658668.

149 - SCHAFFNER F. - POPPER H.
Electron microscopy of liver - The normal liver. Electron microscopy in liver disease.
In : DISEASES OF THE LIVER. 1972, Edited by SCHIFF. - J.B. LIPPINCOTT COMPAGNY-TORONTO.

150 - SCHWEITZER I.L. - WING A. - Mc PEAK C. & al.
Hepatitis and the hepatitis associated antigen in 56 mother-infant pairs.
J. A. MA 1972; 220, 1092-1095.

151 - SCHWEITZER J.L. - DUNN A. PETERS R.L. - SPEARS R.L.
Viral hepatis B in neonates and infants.
Am. J. Med. 1973, 55, 762.

152 - SCOTTO J. - STRALIN H. - et CAROLI J.

Amas de particules viriformes dans les noyaux d'hépatocytes chez un sujet atteint d'hépatite virale mortelle et porteur d'antigene Australia.
C.R. Acad. Sci. Paris 1970, 271, 1603-1604.

153 - SCOTTO J. - LAGERON A. - CAROLI J.

Essai d'établissement pronostic des hépatites aiguës graves.
Ann. Anat. Path. 1970, 15, 105-114.

154 - SCOTTO J. - STRALIN H. - CAROLI J.

Etudes de particules d'aspect viral et de lésions ultra-structurales variées dans les hépatites virales essentiellement graves. Rapport avec l'antigène Australia.
Path. Bio. 1971, 19, 489-496.

155 - SCOTTO J. - HOMBERG J.C. - CAROLI J.

Electron microscopy studies of severe virus hepatitis.
Cytoplasmic inclusions, virus like particles, Australia antigen.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 311-312.

156 - SCOTTO J. - STRALIN H. CAROLI J.

A.R.N. et Antigène Australia
Nouv. Presse Méd. 1973, 2, 511.

157 - SHERLOCK S.

Acute viral hepatitis : Pathology
in : Diseases of the liver and biliary system.
Charles C. THOMAS. SPRINGFIELD 1955?

158 - SHERLOCK S. - FOX R.A. - NIAZI S.P. - SCHEUER P.J.

Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis. Associated (Australia) antigen in serum.
Lancet 1970, 1, 1243.

159 - SHULMAN R.

Hepatitis associated antigen.
Amer. J. Med. 1970, 49, 669.

160 - SINGLETON J.W. - FITCH R.A. - MERRILL D.A. and Col.

Liver disease in Australia-antigen positive blood donors.
Lancet 1971, 2, 785-787.

161 - SIRTORI C.

Virus like particles in infectious hepatitis.
Lancet 1970, 2, 824.

162 - SMETANA H.S.

The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy.
Gasteroenterology 1954, 26, 612, 25.

163 - SOULIER J.P.

Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.
Presse Méd. 1970, 78, 485. / en transfusion sanguine.

164 - SOULIER J.P. - COUROUCE-PAUTY A.M - BENAMOU - DJIANE D.

Recherche de l'antigène Australia et de l'anticorps correspondant.
Presse Méd. 1970, 78, 487.

165 - STEIN O. - FAINARU M. - STEIN Y.

Virus like particles in cytoplasm of livers of Au antigen carriers.
Lancet 1971, 2, 90-91.

166 - STEIN O. - FAINARU M. - STEIN Y.

Virus like particles in the cytoplasm of the livers of Australia antigen carriers.
Am. J. Dis. Child. 1972, 123, 313-314.

167 - STEIN O. - FAINARU M. STEIN Y.

Visualisation of virus like particles in endoplasmic reticulum of hepatocytes of Australia antigen carriers.
Lab. Invest. 1972, 26, 262-269.

168 - SUDIN B.V. - WILLIAM THOMAS - BERNARD F.C.

Acute viral hepatitis course and incidence of progression to chronic hepatitis.
Amer. J. Med. 1973, 55, 757-761.

169 - SUTNICK A.I. - LONDON T. - GERSTLEY B.J.S. - CRONLUND N.M. - BLUMBERG B.S.

Hepatite anictérique associée à l'antigène Australia.
J.A.M.A. 1968, 205 - 670.

170 - SUTNICK A.I. - LONDON T. - BLUMBERG B.S. - VIERUCCI A.

Australia antigen postransfusion hepatitis, and the chronic carrier state.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 392-400.

171 - TACHEV T. - BRAILSKI H.R. - KURSTEV L. - GUITCHEV T Ch. - POPOV A.L.

Contribution au diagnostic des hépatites chroniques. Recherches morphologiques. Classification et formules mathématiques du diagnostic histopathologique.
Med. Chir. Dig. 1972, 1, 241-247.

172 - TAPP E. - JONES D.M. - ANFIELD C. - WHITTAKER J.S. - WOOLF I.L. - DYMOCK IW.

Intranuclear particles in hepatocytes of HB Ag. Positive blood donors.
Lancet 1974, 1, 934.

173 - TAYLOR E.P. - ZUCKERMAN A.J. - BIRD R.G.
Electron microscopy of hepatitis associated antigens.
Vox Sang. 1970, 19, 246-253.

174 - TETE R. - BARTHE J. - TREPO C. - VACHON A.
L'Antigène Australia dans les différents aspects de l'Hépatite. Valeur pronostique.
Lyon Médical 1973, 229, 1, 43-52.

175 - THALER H. - BENDA L. - RISSEL E.
Histologic changes in viral hepatits studied by liver biopsy.
Gastroenterology 1957, 33, 209-224.

176 - THOMAS M. - ETEVE J. - MUSINOVICI V et CAROLI J.
L'hépatite chronique. Valeur de la ponction biopsie hépatique pour son pronostic précoce.
Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 575-578.

177 - TRAD J. - PARAF A.
Les formes chroniques de l'hépatite virale.
Rev. Med. 1968, 3, 113-122.

178 - TREPO Ch.
Hépatite virale. Antigène Australia, S.H. et périartérite noueuse. Hypothèse étiopathogéniques.
Thèse - Lyon 1971.

179 - TREPO Ch.
Antigène Australia - SH ou antigène de l'Hépatite B.
Jour. Lyon. de Médecine 1972.

180 - TREPO Ch. - THIVOLET J.
Antigène Australien, hépatite à virus et périartérite noueuse.
Presse Médicale 1970, 78, 1575.

181 - TREPO Ch. - THIVOLET J.
Hepatitis associated antigen and periarteritis nodosa.
Vox Sang. 1970, 19, 410-411.

182 - TREPO - THIVOLET J. - PRINCE A.
Australia antigen and polyarteritis nodosa.
Amer. J. Dis. Child. 1972, 123, 390-391.

183 - TURNER G.C. - BRUCE - WHITE G.B.
S.H. antigen in chaemodialysis associated hepatitis.
Lancet 1969, 2, 121-124.

184 - VARAY A. - BERTHELOT J. - JOLLY R. - MIGNON F.
Le traitement des hépatites virales.
La Revue de Médecine 1968, 3, 151.

185 - VARAY A. - BERTHELOT J. - LESAGE B.
Hépatites virales. Etude clinique des formes aiguës, suraiguës et subaiguës.
Rev. Méd. 1968, 2, 101-110.

186 - VEYRE B.
Hépatite virale et Antigène Australia. Etude clinique et biologique, aspects évolutifs et prophylactiques.
Thèse. Lyon 1973.

187 - WASERSTEIN M. - PAWOTZKY M. - BORDOLI M. - PERI L.
La ponction biopsie hépatique comme critère de guérison de l'hépatite aiguë.
Rev. Intern. Hepatol. 1968, 18, 475-486.

188 - WEINBREN K. - STIRLING G.A.
Pathology of viral hepatitis
British. Med. Bull. 1972, 28, 125-130.

189 - WEPLER W. - WILDHIRJ E.
Clinical histopathology of the liver
GRUNE and STRATTON - New-York - London 1972.

190 - WRIGHT R.
The Australia antigen in chronic active hepatitis.
Vox Sang 1970, 19, 320-326.

191 - WRIGHT R.
Chronic hepatitis
British. Med. Bull. 1972, 28, 120-124.

192 - WRIGHT R. - Mc COLLUM R.W. - KLATSKIN G.
Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Lancet 1969, 2, 117-121.

193 - ZALAN E. - HAMVAS J.J. - TOBE B.A. - KUREDEWKO Olga - LABZOFFSKY N.A.
Association of virus like particles with Australia antigen in serum of patients with serum hepatitis.
Cah. Med. Assoc. 1971, 104, 145-147.

194 - ZALAN E. - TOBE B.A. - HAMVAS J.J. - LABZOFFSKY N.A.
Persistence of virus like particles and Australia antigen in serum following recevory from hepatitis.
Can. Med. Assoc. 1972, 106, 503-504.

195 - ZUCKERMAN A.J.
Viral hepatitis and the Australia S.H. antigen
Nature 1969, 223, 569-572.

196 - ZUCKERMAN A.J.

Electron microscopy of the liver in viral hepatitis.
In : virus diseases of the liver.
BUTTERWORTHS - London 1970.

197 - ZUCKERMAN A.J.

A conceptual basis of viral hepatitis.
Vox Sang. 1970, 19, 304-310.

198 - ZUCKERMAN A.J.

Ultrastructural features of antigens associated with human hepatitis.
Can. Med. Assoc. J. 1972, 106, 497-502.

199 - ZUCKERMAN A.J.

The fine structure of antigens associated with hepatitis
in : hepatitis associated antigen and viruses. pp. 77-95.
NORTH-HOLLAND publishing Company-1972.

200 - ZUCKERMAN A.J.

The immunopathogenesis of liver damage in serum hepatitis
in : hepatitis associated antigen and viruses
NORTH-HOLLAND PUBLISHING COMPANY-1972.

201 - ZUCKERMAN A.J.

Pathology of the liver in acute viral hepatitis
in : hépatitis associated antigen and viruses.
NORTH-HOLLAND PUBLISHING COMPANY - 1972.

202 - ZUCKERMAN A.J. - BIRD R.G.

Localization of hepatitis B antigen in liver organ cultures.
Br. Med. J. 1973, 2, 482.

203 - ZUCKERMAN A.J. - TAYLOR P.E.

Persistance of the serum hepatitis.
(S.H. Australia) antigen for many years.
Nature 1969, 223, 81-82.

204 - ZUCKERMAN A.J. - TAYLOR P.E. - BIRD R.G.

Antigens and viruses in acute hepatitis
Clin. Exp. Immunol. 1970, 7, 439-452.

COMPLEMENT :

205 - HADZIYANNIS S. - GERBER M.A. - VISSOULIS C. - POPPER H.

Cytoplasmic hepatitis B. antigen in "GROUND-GLASS" Hepatocytes of carriers.
Arch. Pathol. 1973, 96, 327-330.

206 - PEQUIGNOT H. - ABELANET R. - DESLIGNIERES S. - CHRISTOFOROV B.
Antigène Australia. Hépatocytes à cytoplasme en "Verre dépoli" (ground-glass).
A propos d'un hépatome sur cirrhose avec antigène Australia et hépatocytes en verre dépoli.
Ann. Méd. Interne 1974. 125, 567-569.

207 - POPPER H. - MACKAY I.R.
Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis.
Lancet 1972, 1, 1161-1163.

208 - ALMEIDA J.D. - GIONNINI P. - SCALISE G. - HARRISON C.V.
Electron microscopic study of a case of Australia antigen - positive chronic hepatitis.
J. Clin. Pathol. 1973, 26, 113-119.

209 - COUROUCE-PAUTY A.M. - SOULIER J.P.
Détermination des sous-types de l'antigène Australia.
Nouv. Presse Méd. 1973, 2, 629-633.

210 - SAMA S.K. - KRISHNAM-URTAY L. - SINCH GURDEEP
Sub-specificities of Australia antigen.
Am. J. Dig. Dis. 1974, 19, 533-536.

211 - ALMEIDA J.D. - WATERSON A.P. - TROWELL J.M. - NEALE J.
The finding of virus like particles in two Australia - antigen positive human livers.
Microbios 1970, 6, 145-153.

212 - LEMAIRE A.
Un second système antigène-anticorps dans l'hépatite virale.
Nouv. Presse Méd. 1974, 3, 1715-1716.

213 - VIALLET M.C.
Signification de l'antigène Australia dans les cirrhoses éthyliques.
A propos de sept observations.
Thèse - Lyon 1974. n° 182.

214 - SHERLOCK S.
Chronic hepatitis.
GUT. 1974, 15, 581-597.

M. RIZZARDO
60 rue Lafontaine
VILLEURBANNE